UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1934-1935 — N° 251

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

L'ORGANOACIDURIE

DU CHIEN, DU LAPIN ET DU RAT

(Travail du Laboratoire de Chimie biologique et médicale)

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Mention « PHARMACIE »

présentée et soutenue publiquement le 8 Janvier 1935

PAR

Raoul DEVÈZE

Pharmacien-Capitaine

Licencié ès-Sciences

Lauréat de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

Né à Alger (Alger) le 24 Février 1908

Examinateurs de la Thèse

MM. DELAUNAY, Professeur .... *Président.*

CHELLE, Professeur .....

AUBERTIN, Professeur .. .. *Juges.*

VITTE, Agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE RENÉ SAMIE

21, 23, rue Teulère

—

1935

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1934-1935 — N° 251

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

L'ORGANOACIDURIE

DU CHIEN, DU LAPIN ET DU RAT

(Travail du Laboratoire de Chimie biologique et médicale)

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Mention « PHARMACIE »

présentée et soutenue publiquement le 8 Janvier 1935

PAR

Raoul DEVÈZE

Pharmacien-Capitaine

Licencié ès-Sciences

Lauréat de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

Né à Alger (Alger) le 24 Février 1908

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Examinateurs de la Thèse

MM. DELAUNAY, Professeur .... *Président.*

CHELLE, Professeur .....

AUBERTIN, Professeur .. .. *Juges.*

VITTE, Agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE RENÉ SAMIE

21, 23, rue Teulère

—

1935

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen..... M. MAURIAC
Assesseur..... M. LABAT
Doyen honoraire..... M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, SELLIER, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Clinique ophtalmologique....	TEULIÈRES
id.	DUPÉRIÉ.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER.
Clinique chirurgicale	BEGOUIN.	Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Physique médicale et pharmaceutique	SIGALAS.
Clinique d'accouchements ..	ANDÉRODIAS.	Médecine coloniale et clin.des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PETGES.
Anatomie	VILLEMIN.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE.
Hygiène	LEURET.	Clinique d'oto-rhino-laryngol.	PORTMANN
Médecine légale et déontolog.	LANDE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Electroradiologie et cliniq. d'électricité médicale	RÉCHOU.	Hydrologie thérapeutique et Climatologie	CREYX.
Chimie	CHELLE.	Clinique dentaire.....	CAVALIE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.		
Pharmacie	DUPOUY.		
Zoologie et parasitologie	MANDOUL.		
Médecine expérimentale	AUBERTIN.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique).
PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	CHARRIER.
id.	DUFOUR.	id.	LOUBAT.
Physiologie	FABRE.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Médecine générale	DAMADE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Oto-Rhino-Laryngologie	DESPONS.
id.	DELMAS-MARSALET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DE GRAILLY.	Physique médicale	WANGERMEZ.
id.	FONTAN.	Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Physiologie	FABRE.	Ophtalmologie	CABANNES, en con
Médecine opératoire	PAPIN.	Puériculture	FAUGÈRE.
Accouchements	PERY.	Pharmacie chimique.....	VITTE
Pathologie médicale.....	DELMAS-MARSALET	Zoologie et parasitologie ...	R. SIGALAS.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes..... MM. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thè qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle ente ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES CHEFS

A MES MAITRES

A MES AMIS

A MES JUGES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur H. DELAUNAY

Professeur de Chimie biologique et médicale a la Faculté de médecine

Docteur ès Sciences naturelles

Membre correspondant de la Société de Biologie

Chevalier de la Légion d'honneur

Croix de Guerre

Officier de l'Instruction publique

qui a bien voulu me réserver une place dans son laboratoire, m'initier à la recherche, et me prodiguer, tout au long de mon travail, les marques de sa bienveillance et la lumière de ses conseils.

INTRODUCTION

Par acides organiques (A.O.) de l'urine, nous n'entendons désigner ni l'acide urique, ni les acides aminés, ni les acides oxyprotéiques, mais les acides « dont le groupement fonctionnel est un carboxyle, libre ou saturé par une base fixe ou volatile, non accompagné dans la même molécule du groupement NH^2 capable de le saturer après désamination » (Desgrez et Polonowski) [30].

La présence, dans l'urine, de corps répondant à cette définition, est un fait dont la connaissance remonte loin. Au XVIII[e] siècle, Scheele découvrait, dans l'urine, l'acide benzoïque. La découverte, par Rouelle, de l'acide hippurique dans l'urine de vache est de la fin du même siècle. Au début du XIX[e], Thénard a signalé la présence de l'acide lactique et Berzélius, de l'acide acétique.

Depuis, la liste des acides organiques reconnus dans l'urine s'est accrue et elle comprend actuellement :

1° des acides de la série grasse, dont les premiers termes constituent le groupe des acides volatils : formique, acétique, proprionique, butyrique, valérique...

2° des diacides : oxalique, succinique...

3° des acides alcools : lactique, citrique, β - oxybutyrique.

4° des acides cétoniques : acétylacétique...

5° des acides aldéhydiques : glycuronique...

6° des acides de la série cyclique : hippurique, phénacéturique, uroleucique, paraoxyphénylpropionique, homogentisique, indol-acétique.

L'origine alimentaire de ces acides était soupçonnée déjà en 1845, époque à laquelle Boussingault [10], nourrissant

des porcs, des chevaux et des vaches avec des aliments variés (pommes de terre, regain, avoine et trèfle vert), cherchait à surprendre, dans l'urine, les variations correspondantes de l'acide hippurique, de l'acide acétique, et de l'acide lactique.

Les A.O. se forment, en effet, en grand nombre au cours du métabolisme des Protides, Lipides et Glucides de l'alimentation. Leur destinée normale, dans l'organisme, est d'être comburés ou mis en réserve, de sorte qu'il ne devrait pas s'en trouver dans l'urine, si le mécanisme des échanges était parfait. En réalité, un certain nombre échappent aux processus de diérèse. Leur présence dans l'urine est le signe de l'imperfection des oxydations et témoigne d'une perte d'énergie proportionnelle à la grandeur de leur molécule.

Il est assez naturel de penser que les variations de ces A.O. (en nature et en quantité), suivront les variations des corps qui leur donnent naissance, et que, pour un régime alimentaire donné, les acides excrétés seront entre eux dans un rapport à peu près constant. Il doit donc être possible de déterminer pour un individu normal, le mode de répartition des A.O. urinaires aux divers régimes. Il est naturel aussi de supposer que cette répartition sera modifiée lorsque seront modifiées les conditions normales du métabolisme. Mais l'établissement de cette répartition ne sera possible que si l'on a le moyen d'évaluer la totalité du carboxyle urinaire. Ce moyen, jusqu'en 1920, faisait défaut. En 1884, Denigès [28] avait signalé que les A. O. prenaient part à l'acidité titrable de l'urine et Grimbert et Morel [59] en 1912, avaient donné un moyen de calculer cette part en tenant compte de l'acidité titrable et de l'acidité phosphatique. Mais les acides organiques n'existent pas qu'à l'état libre dans l'urine.

A partir de 1920, nous sommes en possession de deux sortes de méthodes de dosage des A. O. totaux :

1° Les méthodes par extraction (Desgrez et Polonowski, 1920) [30], (Widmark, 1929) [136].

2° Les méthodes par titration directe (Van Slyke et Palmer, 1920) [123] (Mainzer et Joffe, 1929) [88] et (Greenwald, 1930) [54].

Si les premières ont l'avantage de la précision, les deuxièmes ont pour elles une simplicité qui les a fait adopter par la plupart des chercheurs.

Depuis lors les A. O. sont à l'ordre du jour. On a étudié leur rapport avec l'alimentation (Goiffon) [52], leur excrétion dans le diabète (Goiffon et Nepveux) [50], (Labbé) [78] ou dans la pneumonie (Palmer, Henderson, Clausen) [19], Greenwald [54]. Dans l'impossibilité de citer tous les mémoires parus sur ces sujets, nous renvoyons le lecteur à la thèse de Lafargue [81] et à une publication du même auteur [82] parue en 1933. Il y trouvera une bibliographie très complète de la question.

C'est Lafargue qui, travaillant au Laboratoire de Chimie biologique, sous la direction du Professeur Delaunay, a établi le premier, en 1932, le bilan de l'excrétion urinaire des A. O. chez l'Homme. Par une méthode nouvelle, précise et simple, il a déterminé d'abord le groupe des A. O. totaux, auquel il a rapporté : *a)* la fraction volatile de ce groupe, *b)* l'acide hippurique et l'acide lactique.

Ce bilan, certes, est incomplet et laisse indosés des acides dont l'importance n'est pas négligeable (acide citrique, oxalique...). Mais il peut être complété et cette méthode d'étude nous a paru digne d'intérêt. Ce que Lafargue avait fait pour l'urine humaine, nous avons tenté de le faire pour l'urine de plusieurs mammifères ayant un mode d'alimentation très différent.

A notre connaissance, un seul travail de ce genre, postérieur à celui de Lafargue, a été publié. En 1933, Kapeller-Adler et E. Lauda [70] firent connaître les résultats de dosages des A. O. totaux, des A. O. volatils, de l'acide formique, de l'acide hippurique, de l'acide lactique, de l'acide oxalique et de l'acide citrique entrepris sur l'urine de Lapin et de Chien, soumis à divers régimes. Notre travail était commencé lorsque a paru cette publication. Adoptant le plan de Lafargue, nous nous sommes bornés au dosage des A. O. totaux, des A. O. volatils, de l'acide hippurique, et de l'acide lactique et nous nous sommes proposés :

1° d'établir le mode de répartition normal de ces acides dans les divers groupes d'animaux (Herbovires, Carnivores, Omnivores), à divers régimes ;

2° d'étudier les changements de répartition consécutifs à un trouble du métabolisme provoqué par l'administration de Phosphore et d'Uranium.

Pour faciliter l'interprétation des phénomènes observés, nous avons dosé les principales formes de l'azote urinaire (azote total, ammoniacal, aminé, uréique), car le métabolisme azoté, mieux connu, peut être utilement comparé au métabolisme carboné.

Cela nous a conduit à doser le carbone total urinaire, dont le carbone des A. O., au dire de Lafargue, représente, chez l'homme, une importante fraction. Ainsi avons-nous pu suivre les variations du rapport C/N, sur l'importance duquel les travaux de Bouchard ont attiré l'attention, et les variations du rapport $\frac{\text{acides organiques totaux}}{\text{azote uréique}}$ proposé par Goiffon [51], ou mieux, du rapport $\frac{\text{acides organiques totaux}}{\text{azote hypobromite}}$ qui, pour Lafargue, prend la valeur d'un indice d'acidose.

Les résultats analytiques obtenus et leur interprétation font la matière des chapitres II, III et IV.

L'exposé des méthodes employées constitue le chapitre I de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUES

Récolte des urines

L'animal est placé dans une cage disposée au-dessus d'un entonnoir, au-dessous duquel se trouve une éprouvette graduée contenant 4 à 5 cm^3 de toluène. L'urine qui s'écoule est ainsi, dès son émission, mise au contact de l'antiseptique. A l'aide d'une série de grillages et de filtres, l'urine est séparée des matières fécales et des débris alimentaires. Dans ces conditions, l'urine se conserve près de dix jours à la température du laboratoire. Nous nous en sommes assuré par des dosages d'ammoniaque ou des mesures de pH exécutées sur le même échantillon à plusieurs jours d'intervalle.

L'urine a été récoltée toutes les 24 heures et il a été procédé aux déterminations suivantes : pH, acides organiques totaux, acides organiques volatils, acide lactique, acide hippurique, carbone total, azote total, azote formol total, azote ammoniacal, azote aminé, azote uréique.

pH. — Le pH a été déterminé par les méthodes colorimétriques habituelles (échelles de Clark), sur l'urine diluée au 1/3 ou au 1/5 quand elle présentait une coloration trop intense ou quand nous ne disposions que d'un faible volume de liquide.

Acides organiques totaux. — (A.O.T.)

Nous avons adopté la technique de Lafargue pour sa simplicité, sa précision et surtout son échelle microanaly-

tique qui offre des possibilités de travail sur des animaux de petite taille.

Principe. — L'urine est amenée à pH=2 par addition de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. Les acides organiques sont extraits par épuisement à l'éther chaud et titrés à l'aide d'une solution alcaline N/50 en présence de rouge de crésol.

On trouvera le détail de la technique, la description de l'appareil et la discussion de la méthode à la page 26 de la thèse de Lafargue [81].

Nous avons, en outre, fait quelques déterminations par deux méthodes de titration directe : celle de Van Slyke et Palmer [123] et celle de Greenwald [54]. La première, qui est devenue classique, est décrite dans tous les traités [109]. La deuxième est moins souvent utilisée, car elle nécessite l'emploi d'un réactif qu'il est difficile de se procurer.

Leur principe commun est le suivant :

1° les acides organiques sont tous salifiés à pH = 8,2; tous presque entièrement libérés à pH = 2,7 ;

2° entre ces limites, il faut environ un équivalent d'acide chlorhydrique pour libérer un équivalent d'acide organique.

La quantité de C^{l}H nécessaire pour passer d'un pH à l'autre mesure donc la quantité d'acides organiques présents.

Dans l'urine, les phosphates et les carbonates se comportent, dans ces conditions, comme les acides organiques. Aussi faut-il les précipiter par un traitement préalable à la chaux.

Ce procédé risque de soustraire au dosage les A.O. à sels calciques insolubles. Il conduit, cependant, à des valeurs d'A.O. totaux trop élevées.

Méthode de Greenwald. — Pour être relativement précise, la méthode de Van Slyke et Palmer exige une série de dosages correctifs dont les résultats entrent en déduction de la valeur globale trouvée pour les A.O.T. Il faut déduire, notamment, les valeurs de l'ammoniaque, de la créatine et de la créatinine. Cela n'est pourtant pas suffisant, surtout avec les urines pathologiques, où, comme l'a montré Greenwald, il peut exister des substances, encore indéterminées, de nature probablement azotée, qui exercent un effet tampon

entre les pH = 8,2 et 2,7. Mais ces substances, la créatinine et presque toute la créatine sont éliminées par une défécation de l'urine au réactif de Lloyd.(1)

Ce réactif est un kaolin à grand pouvoir adsorbant dont l'emploi a été préconisé par Folin et Berglund [35] pour la détermination de petites quantités de sucre dans l'urine. Il a un autre avantage : il décolore l'urine et rend plus facilement perceptibles les points de virage.

Technique. — 100 cm³ d'urine,
100 cm³ de SO^4H^2 N/10,
30 gr de réactif de Lloyd.

Agiter deux minutes et filtrer. Le filtrat est traité par la chaux et la titration s'effectue comme dans la méthode de Van Slyke et Palmer.

Nous donnons dans le tableau qui suit les résultats obtenus sur le même échantillon par les trois méthodes : de Van Slyke et Palmer, de Greenwald, et de Lafargue.

			AOT en cm³ de liqueur N/10 par litre		
			Van Slyke et Palmer	Greenwald	Lafargue
Homme normal (régime mixte)			680	320	372,6
Rat normal (régime mixte)			820	360	450,0
Chien	Normal	Régime lacté	340	176	69,3
			168	160	66,0
			120	100	48,0
		» glucidique	472	270	109,3
			288	120	100,0
			260	160	135,0
		» carné	624		126,0
	intoxiqué à l'Urane	1er jour	792	610	204,0
		2e »	972	720	140,4
		3e »	872		120,0
		4e »	720		80,4

On voit que les chiffres obtenus par la méthode de Van Slyke sont, en général, très supérieurs à ceux qu'en obtient par les deux autres méthodes.

(1) On peut se procurer ce réactif chez Baird and Tatlock (London) Ltd. E. C.

Chez l'animal normal, la méthode de Greenwald fournit, dans 50 % des cas, des chiffres assez voisins de ceux que donne la méthode de Lafargue. Mais, chez l'animal intoxiqué, les valeurs obtenues sont très différentes.

Nous avons renoncé aux méthodes par titration directe vu leur manque de spécificité et aussi parce qu'elles ne sont applicables ni aux urines trop colorées, dont la pigmentation résiste même à la défécation au réactif de Lloyd, ni aux urines dont le volume est inférieur à 50 cm^3.

Nous avons toujours adopté, comme base de répartition des acides organiques, le chiffre d'acides organiques totaux (A.O.T.) obtenu par la méthode de Lafargue.

Acides organiques volatils (A.O.V.)

Nous avons emprunté la méthode de Lafargue.

Principe. — Les A.O.V. sont déplacés par l'acide tartrique, distillés dans le vide au-dessous de 45°, reçus dans un excès de solution alcaline N/50 et dosés par titrage en retour avec l'acide sulfurique N/50.

Technique. — Elle est décrite dans la thèse de Lafargue, p. 58. Nous y avons apporté les modifications nécessitées par les conditions de notre travail.

Modifications. — a) *Prise d'essai* : Nous avons dû, plusieurs fois, réduire le volume de la prise d'essai à 6 ou 7 cm^3.

b) *Urines albumineuses* : Elles ont été déféquées par le procédé suivant : à 10 cm^3 d'urine on ajoute 1 cm^3 de solution de tungstate de sodium à 10 p. 100 et 1 cm^3 de SO^4H^2 normal ; on agite ; on laisse reposer 5 minutes et on filtre. La prise d'essai est introduite dans le ballon de Kjeldahl avec une goutte de solution de phénolphtaléine, neutralisée avec quelques gouttes de solution d'hydroxyde de sodium, enfin, acidifiée fortement avec la solution d'acide tartrique. Cela, afin qu'il ne subsiste pas, dans le milieu, d'acide sulfurique libre dont le pouvoir hydrolysant est bien supérieur à celui de l'acide tartrique.

c) *Urines alcalines* : Dans ces urines, les carbonates, neutres et acides, décomposés par l'acide tartrique, cèdent

de l'acide carbonique, capable de fausser le dosage. Nous avons donc éliminé celui-ci en faisant le vide, à froid, au-dessus de l'urine acidifiée, jusqu'à cessation de dégagement gazeux.

Acide Lactique (A.L.)

L'acide lactique a été déterminé par la méthode de Friedmann et Graeser [42]. Le principe de cette méthode a été donné depuis longtemps par Boas [8] et par Fürth et Charnass [43]. Elle représente l'aboutissement d'une série de travaux : Friedmann, Cotonio et Shaffer [40], Friedmann et Kendal [41], Clausen [18]...

Principe. — L'acide lactique est oxydé, en milieu phosphorique et en présence de sulfate de manganèse, par une solution diluée de permanganate de potassium. L'acétaldéhyde formée est entraînée par distillation dans un fort excès de sulfite acide de sodium et dosée par iodométrie.

La production d'aldéhyde n'est quantitative que lorsque sont respectées un certain nombre de conditions, définies par Friedmann et Kendal et par Friedmann et Graeser, concernant :

a) la concentration de l'agent oxydant,
b) l'acidité de la solution,
c) la concentration en SO^4Mn,
d) la quantité d'acide lactique oxydé;

encore faut il que les substances susceptibles de fausser le dosage soient éliminées. Ces substances sont de deux sortes :

1° substances azotées empêchant l'oxydation : cause d'erreur par défaut ;

2° substances ternaires (sucres et acides α-alcools surtout) fournissant, à l'oxydation, des corps capables de se lier au sulfite acide : cause d'erreur par excès.

Technique. — En conséquence, la technique suivante a été adoptée :

A) *Réactifs nécessaires :*

1° Réactif phosphotungstique, préparé suivant la formule de Hugounenq et Morel [64].

2° Solution aqueuse de phtaléine du phénol (formule de Jean) [68].

3° Chaux pure du marbre.

4° Solution de sulfate de cuivre : $SO^4Cu,5H^2O$ à 20 p. 100

5° Réactif acide phosphorique-sulfate de manganèse : 100 gr. $SO^4Mn,4H^2O$ sont dissous dans 500 cm^3 d'eau chaude; ajouter 25 cm^3 PO^4H^3 sirupeux (à 85 p. 100). Laisser refroidir et compléter au litre.

6° Talc fin.

7° Solution de MnO^4K N/100.

8° Solution de sulfite acide de sodium à 1 p. 100.

9° Solution d'empois d'amidon à 1 p. 100.

10° Solution forte iodo-iodurée : 40 gr. d'iode et 75 gr. de IK sont dissous dans le plus petit volume d'eau possible. Diluer à 2 litres environ la solution obtenue.

11° Solution de carbonate acide de sodium saturée.

12° Solution de carbonate neutre de sodium à 10 p. 100

13° Solution d'iode N/100 préparée extemporanément à partir d'une solution N/10.

14° Solution de thiosulfate de sodium N/10.

15° Solution de thiosulfate de sodium N/100 préparée extemporanément à partir de la précédente.

B) *Mode opératoire :* 1° *Défécation*

a) *Défécation tungstique.* — A 10 cm^3 d'urine ajouter 10 cm^3 de réactif phosphotungstique. (La prise d'essai a été réduite à la moitié ou au quart dans certains cas (lactacidurie considérable, volume d'urine insuffisant)). Les protides et les substances azotées gênantes sont précipités. Ajouter 20 cm^3 d'eau, exactement mesurés. Filtrer.

b) *Défécation chaux-cuivre* (Van Slyke) [122]. — Cette seconde défécation enlève les sucres et plusieurs autres substances ternaires : introduire 36 cm^3 du filtrat précédent, correspondant à 9 cm^3 d'urine, dans une fiole jaugée de 100 cm^3; ajouter une ou deux gouttes de solution aqueuse de phénolphtaléine; puis de la chaux pure jusqu'à coloration rouge. Ajouter alors un gramme de chaux pure et 4 cm^3 de la solution de $SO^4Cu,5H^2O$ à 20 p. 100. Compléter à 100 cm^3; agiter, laisser en contact demie-heure au moins; filtrer.

2° *Oxydation*

L'opération peut être conduite dans l'appareil de Bierry et Moquet pour le dosage des corps cétoniques dans l'urine, mais nous avons utilisé l'appareil très simple décrit par Friedmann et Graeser.

Prélever 55 cm^3, 5 du filtrat, correspondant à 5 cm^3 d'urine et les introduire dans un ballon Kjeldahl de 300 cm^3; ajouter 5 cm^3 de réactif PO^4H^3 - SO^4Mn et une pincée de talc. Disposer le ballon à environ 6 cms au-dessus de la flamme d'un brûleur; l'ébullition doit être obtenue en trois minutes environ. On laisse l'ébullition se poursuivre à l'air libre pendant quelques minutes pour chasser l'acétone préformée ou provenant de l'acide diacétique. D'autre part, mesurer dans un ballon à extraction de 100 cm^3 environ, 10 cm^3 de la solution de sulfite acide de sodium. Faire plonger l'extrémité du réfrigérant dans la solution. Relier alors le ballon au réfrigérant et faire couler dans le liquide en ébullition la solution oxydante de $MnO4K$ N/100. Il doit toujours y avoir un excès de MnO^4K dans le liquide. Pour cela, au début, faire tomber les gouttes à raison de deux par seconde; puis, lorsque la décoloration du MnO^4K se ralentit, à raison de une goutte par seconde seulement. L'oxydation dure un quart d'heure. Trois minutes avant la fin de l'opération, abaisser le ballon à extraction de manière que l'extrémité du réfrigérant ne soit plus plongée au sein de la solution de sulfite acide. Laver, enfin, le réfrigérant avec 10 à 15 cm^3 d'eau. Le distillat et les eaux de lavage de dépassent guère le volume de 50 cm^3.

3° *Titration.*

Elle s'effectue suivant la technique de Clausen. L'excès de sulfite acide de sodium est oxydé par la solution forte d'iode, ajoutée jusqu'à coloration jaune. Décolorer par une ou deux gouttes de thiosulfate de sodium N/10. Ajouter 1 cm^3 d'empois d'amidon et ramener la teinte bleue avec quelques gouttes de solution d'iode N/100. Verser 13 à 15 cm^3 de solution saturée de CO^3HNa qui décompose la combinaison bisulfitique de l'acétaldéhyde. La liqueur se décolore. Verser alors, à l'aide d'une microburette, la solu-

tion d'iode N/100. Lorsque la coloration bleue qu'amène chaque nouvelle goutte ne disparait plus que lentement, ajouter 1 cm^3 de solution de CO^3Na^2 à 10 p. 100. On arrête les affusions d'iode N/100 quand la coloration se maintient 15 secondes.

Soient N le nombre de cm^3 d'iode N/100 versés; n, le nombre de cm^3 d'iode N/100 versés dans un essai où l'urine est remplacée par de l'eau distillée :

$$(N-n) \times 10$$

sera la quantité d'acide lactique en cm^3 N/10 par litre.

Corps cétoniques

C'est sur le reste du filtrat inemployé dans le dosage de l'acide lactique que nous avons, le cas échéant, dosé les corps cétoniques.

L'acétone préformée et l'acide diacétique ont été dosés par iodométrie après simple distillation; l'acide β-oxybutyrique, par iodométrie, après oxydation par le mélange sulfo-chromique, suivant la technique décrite par Engfeld [33] pour le dosage des corps cétoniques du sang.

Acide hippurique (A.H.)

La méthode que nous avons suivie s'inspire de celle de Quick [112]. Elle comporte :

1° une extraction à l'éther de l'A.H. ;

2° une hydrolyse chlorhydrique, préconisée par Henriques et Sorensen [62] et par Lafargue ;

3° un dosage de la glycine libérée, par la microméthode au formol de Delaunay [21].

Technique. — 1° *Extraction de l'A.H.*

L'opération se fait dans l'appareil qui a servi à l'extraction des A.O. Mais le tube destiné à contenir la prise d'essai (5 à 8 cm^3) est un peu plus grand. L'urine est déféquée, s'il y a lieu, et concentrée dans le vide au-dessous de 40° C., si la quantité présente d'A.H. est supposée trop faible. Puis, elle est acidifiée par 10 à 12 gouttes de SO^4H^2 pur et épuisé, avec 50 cm^3 d'éther, pendant deux heures.

2° *Hydrolyse.* — L'éther est versé, après refroidissement, dans un entonnoir à séparation de 100 cm^3. On l'agite avec 5 cm^3 de solution de HONa N/10. Laisser reposer. Soutirer la couche aqueuse dans un tube pyrex de 22 × 22. Recommencer avec 5 nouveaux cm^3 de HONa N/10 et joindre ces 5 cm^3 aux précédents. Ajouter dans le tube 2 cm^3,5 de ClH fumant (d = 1200) et soumettre le tout, à l'autoclave, à une pression de 2 kgs pendant deux heures.

3° *Dosage de la glycine libérée.* — Le contenu du tube est versé dans une petite capsule et évaporé à sec au B. M. bouillant. Au résidu, ajouter 2 gouttes de solution de phénolphtaléine et 5 à 6 cm^3 d'eau distillée; plus, goutte à goutte, une solution saturée de $(HO)^2Ba$ jusqu'à coloration franchement rouge. Frotter soigneusement les parois avec un agitateur. Ce traitement enlève les dernières traces de ClH. Porter le tout au B.M. bouillant pendant 5 minutes pour faciliter la dissolution de l'amino-acétate de baryum et chasser l'ammoniac qui aurait pu prendre naissance dans l'hydrolyse des traces d'urée entraînées par l'éther d'épuisement. Verser dans un tube centrifugeur le contenu de la capsule. Rincer celle-ci avec 5 ou 6 cm^3 d'eau et une goutte de solution de $(HO)^2Ba$; puis, avec 2 cm^3 d'eau. Joindre les eaux de rinçage au liquide à centrifuger. Centrifuger et titrer la glycine suivant la méthode de Delaunay, à l'aide d'une solution de $(HO)^2Ba$ N/46,66 dont 1 cm^3 correspond à 0 mgr. 3 d'azote.

Soient n cm^3 versés; p ; la prise d'essai :

$$\frac{n \times 214{,}26}{p}$$

exprimera, en cm^3 N/10, la quantité d'A.H. par litre.

Carbone total (C.T.)

Nous avons dosé le carbone total suivant une méthode inspirée de celle du Nicloux [29].

Principe. — Le C urinaire est oxydé par fusion avec le mélange : nitrate de potassium, nitrate de sodium et

hydroxyde de potassium. Le carbonate formé est précipité à l'état de CO^3Ba qu'on dose par acidimétrie.

Technique. — Les carbonates, neutres et acides, de l'urine doivent être éliminés. On les précipite par la baryte en même temps que les phosphates : dans un tube à centrifuger, verser : 3 cm^3 d'urine, 1 cm^3 de solution saturée de $(HO)^2Ba$; (ces doses furent deux fois moindres dans certains cas). Agiter légèrement : centrifuger. Prélever 0 cm^3,4 de liquide clair, correspondant à 0 cm^3,3 d'urine; les verser dans un tube en verre pyrex de 15 x 12. Ajouter 150 mgr de NO^3Na; 150 mgr de NO^3K ; 0 cm^3,5 de solution de HOK sensiblement 2 N, décarbonatée et conservée à l'abri du CO^2 atmosphérique.

Adapter à l'extrémité du tube pyrex le tube à boule de Nicloux servant de réfrigérant et évaporer à siccité en évitant les projections. Le contenu brunit, puis blanchit et fond. Chauffer alors pendant une minute au rouge. Enlever le réfrigérant et fermer le tube pyrex avec un bouchon en caoutchouc. Après refroidissement, verser dans le tube 1 cm^3,5 de solution de Cl^2Ba à 10 p. 100. et 8 à 9 cm^3 d'eau distillée bouillie. Porter à l'ébullition qu'on maintient deux minutes. Le précipité, très dense, se rassemble au fond du tube. Centrifuger dans le tube même ou dans un tube centrifugeur. Jeter l'eau alcaline surnageante. Verser dans le tube 4 à 5 cm^3 d'eau distillée bouillante dans laquelle on remet en suspension le précipité. Ajouter encore 5 à 6 cm^3 d'eau bouillante et laver le précipité en l'agitant avec une baguette de verre. Centrifuger à nouveau. Recommencer lavages et centrifugations jusqu'à ce que l'eau surnageante ne présente plus d'alcalinité à la phénolphtaléine. Dans la plupart des cas cinq lavages sont suffisants.

Transvaser le précipité dans un bécher de 100 cm^3, le dissoudre dans 10 cm^3 de ClH N/20, coloré au rouge de méthyle suivant la méthode de Pregl. Porter à l'ébullition pour chasser l'acide carbonique et faciliter la dissolution du précipité, et, à l'aide d'une microburette, verser une solution de HOK N/20 exactement titrée, jusqu'à virage au jaune franc de l'indicateur.

Soient N cm^3 versés; n cm^3, la valeur d'un essai à blanc;

$$10 - (N - n)$$

représente, en grammes, la quantité de C par litre d'urine.

Azote total (N.T.).

L'azote total a été déterminé sur 1 ou 0 cm^3,3 d'urine par la méthode de Kjeldahl.

L'ammoniac formé est distillé, recueilli dans un excès de ClH N/20 et titré par la microméthode au formol de Delaunay.

Azote ammoniacal $N(NH^3)$.

1 cm^3 ou 0 mc^3, 5 d'urine, (déféquée à l'acide trichloracétique s'il y a lieu) est introduit dans l'appareil de Yovanovitch [137]. On ajoute 4 ou 5 cm^3 d'eau distillée et II gouttes de solution de phénolphtaléine. L'ammoniac est déplacé par le carbonate de lithium, en solution saturée, ajouté jusqu'à coloration rouge. Il est entraîné pendant un quart d'heure par la vapeur d'eau à 40° C., dans le vide, reçu dans un excès de ClH N/20 et titré au formol.

Acides aminés $N(NH^2)$.

Les acides aminés ont été dosés par la même microméthode au formol de Delaunay, directement ou indirectement ;

a) *directement* : après entraînement de l'ammoniac à l'appareil de Yovanovitch, la prise d'essai est transvasée dans un tube à centrifuger, agitée avec une pincée de Cl^2Ba. Le liquide se décolore. On ramène la coloration rouge par quelques gouttes de solution saturée de $(HO)^2Ba$. On centrifuge et on achève la titration au folmol sur ce liquide clair ;

b) *indirectement* : par différence entre l'azote formol total et l'azote de l'ammoniaque.

Ces deux méthodes nous ayant conduit à des résultats sensiblement concordants, c'est le procédé indirect que nous avons employé dans la plupart des cas.

Azote uréique (N.U.)

L'urée a été dosée par l'hypobromite, sur 1 cm^3 d'urine non déféquée, dans l'appareil d'Yvon, ou sur 0 cm^3 1, dans l'uréomètre à sang de Grimbert. Le chiffre a subi la correction due à l'azote ammoniacal et aminé.

Azote protéique (N.P.)

Pour les quantités supérieures à 0 gr. 50 par litre, l'azote protéique a été déterminé par différence entre l'azote total de l'urine non déféquée et l'azote total de l'urine déféquée à l'acide trichloracétique. Pour les quantités égales ou inférieures à ce chiffre, la méthode diaphanométrique de Denigès a été employée.

CHAPITRE II

L'ORGANOACIDURIE DU CHIEN, DU LAPIN ET DU RAT, SOUMIS A DIVERS REGIMES

Nos expériences ont porté sur trois types d'animaux différents : le Rat (Omnivore), le Lapin (Herbivore), le Chien (Carnivore).

Bien que le Rat soit un animal très utilisé dans les laboratoires, il existe encore peu de documents sur la composition de son urine. Parfentjev et Perlzweig [105] en ont donné un tableau en 1933.

L'urine du Lapin est mieux connue. Gautrelet [48] a publié, en 1910, les résultats d'un travail sur « l'excrétion urinaire du Lapin normal » nourri aux choux. Mlle Pipat [110] a étudié plus particulièrement les variations de l'excrétion azotée en fonction du régime.

L'excrétion azotée du Chien a été étudiée, en 1917, par Givens et Mendel [49].

Dans les travaux antérieurs à 1920, il n'est pas question de la détermination des acides organiques totaux de l'urine. Certains d'entre eux ont fait l'objet de recherches nombreuses et anciennes, l'acide hippurique et l'acide oxalique, par exemple.

Mais, faute de méthode, la part de chaque acide dans l'acidité organique globale n'a pas été déterminée. Lorsque, en 1920, il fut possible, grâce à la méthode de Van Slyke, de calculer cette part, on ne songea pas à le faire. Les variations pathologiques du bloc des acides organiques attirèrent seules l'attention. Au cours de ces recherches, les valeurs d'A. O. T. considérées comme normales ont été précisées. Mais ces précisions sont dispersées et leur caractère sporadique justifiait déjà notre travail. D'autre part, ces déterminations furent faites par la méthode de Van Slyke, qui donne, nous l'avons déjà dit, des valeurs trop élevées. Il nous a paru intéressant de refaire ces déterminations avec une méthode plus rigoureuse : la méthode d'extraction à l'éther.

Nous donnerons par la suite, à titre indicatif seulement, sans songer à les comparer à nos propres chiffres, les valeurs normales d'A. O. T. obtenues, par les auteurs, au moyen de la méthode de Van Slyke. Seuls peuvent être utilement rapprochés de nos chiffres les résultats obtenus, pour les A.O.T par Kapeller-Adler et E. Lauda, car ces auteurs ont, comme nous, employé une méthode d'extraction à l'éther. A partir de leurs chiffres, nous calculerons le pourcentage respectif de chaque acide par rapport aux A. O. T.

Il est peut-être abusif d'appeler "acides organiques totaux" le groupe des acides extraits par l'éther, car certains acides, comme l'acide citrique, échappent en partie à l'extraction. Il serait mieux de dire A. O. T. éthéro-solubles. Cependant pour des raisons de commodité, nous continuerons par la suite, à appeler A. O. T. l'ensemble des acides déterminés par la méthode que nous avons suivie.

Les Régimes. 1) *Rat*

Pour obtenir le volume d'urine nécessaire, nous avons choisi des animaux adultes, de forte taille, et les avons enfermés, deux par deux, dans les cages à métabolisme.

Après avoir vainement essayé de les nourrir exclusivement avec du lard, voici les régimes qui leur ont été donnés :

A) *régimes alcalins* :

a) choux, carottes, salade à parties égales;
b) carottes et salade à parties égales;
c) carottes seules.

Le tout, *ad libitum*, pendant 8 jours; les urines des deux ou trois derniers jours ont été seules analysées complètement.

Ont été soumis à ces régimes les paires de Rats : R I = pesant 480 grammes (mâles). R II pesant 360 grammes (femelles).

B) *régime acide* :

pain - lait, *ad libitum*, pendant 8 jours ; régime administré à R I, R II et R III, (520 grammes) (mâles) ; R IV, (470 grammes) (mâles).

2) *Lapin*

Nous avons soumis le Lapin à deux régimes alcalins et deux régimes acides.

A) *Régimes alcalins* : *a)* choux, à volonté; régime des Lapins : L I et L II pesant chacun 2 kilos 500 et L IV poids : 3 kilos).

b) Carottes, à volonté; régime des Lapins : L III (3 kilogs) et L IV.

Le régime a été donné pendant 8 jours, les urines des deux ou trois derniers jours étant seules analysées

B) *Régimes acides* : *a)* avoine, son et eau à volonté ont été donnés au Lapin L I pendant 3 jours. L'urine des trois jours a été analysée.

b) Lait à volonté.

Ce régime, offert aux Lapins L III et L IV, refusé d'abord a été bien accepté après deux jours de jeûne. Il a été administré pendant trois jours. Le quatrième jour, les animaux ayant manifesté de l'inappétance, nous l'avons interrompu. L'urine des trois jours a été analysée.

Le régime lacté, lorsqu'il est prolongé, est très nocif pour le Lapin adulte, qui supporte mal les albumines animales. Ignatowski, en 1908 [65] avait déjà montré qu'un Lapin, recevant 80 grammes de viande par 24 heures, succombe en 10 jours à une intoxication acide. En 1913, Martin et Pettit [91] avaient signalé la possibilité de provoquer des lésions du foie et du rein, chez le Lapin, en l'alimentant avec de la poudre de lait. En 1918, Pasteur-Vallery-Radot [107] a pu déterminer une néphrite azotémique grave avec la même nourriture. Brouwer [12], en 1926, et P. Mauriac et Servantie [93] en 1930 ont confirmé le fait.

En arrêtant le régime dès le quatrième jour, nous n'avons pas donné, à ces troubles, le temps de se manifester.

3) *Chien*

Un chien mâle, adulte, de 7 kilogs 125, a été soumis successivement aux régimes suivants :

a) jeûne (avec eau à volonté pendant 3 jours);
b) lait 1 litre par jour (sauf le 1er jour : 1/2 litre).
c) viande 400 grammes par jour et eau à volonté;
d) glucides : un mélange de riz, 30 gr.; pain. 200 gr.; pommes de terre, 170 gr.; par jour.

La durée de chaque régime a été de trois jours. Toutes les urines ont été analysées, sauf celles du premier jour de jeûne.

Résultats. — Les résultats analytiques ont été réunis dans les tableaux I, II et III(1). Ils sont exprimés de la façon qui suit :

Volume (V) en cm^3 par 24 heures et par animal.
Acides organiques totaux (AOT)
Acides organiques volatils (AOV).
Acide lactique (AL).
Acide hippurique (AH)
Acides non dosés (ND).
} en cm^3 de liqueur N/10 par 24 heures et par animal.

(1) Voir les tableaux *in fine*.

Azote total (NT)
Azote hypobromite (NHyp)
Azote formol total (NFT)
Azote ammoniacal N(NH^3)
Azote aminé N(NH^2).
Azote uréïque (NU).
Azote protéique (NP).

} en mmg par 24 heures et par animal.

M = moyenne.

Les résultats concernant le Rat sont donnés par paires d'animaux.

Dans le tableau IV, nous avons rapproché, pour en faciliter la comparaison, les moyennes obtenues, pour chaque espèce et pour chaque régime, sans tenir compte des différences existant entre individus de même espèce.

Avant de procéder à l'examen de nos résultats, nous croyons utile d'enregistrer nos accords et nos désaccords avec les auteurs qui se sont occupés des acides organiques de l'urine animale. Nous comparerons d'abord les valeurs trouvées pour l'excrétion journalière; puis, les rapports que les éléments dosés affectent entre eux.

Valeurs d'excrétion journalière: 1) *Acides organiques totaux (A. O.T.)*

a) Lapin. — Nuzum et Rotschild [104] ont trouvé chez le Lapin nourri de farine, de légumes, d'orge, de carottes et de foin : 90 à 120 degrés d'acidité par 24 h. P. Mauriac pour un Lapin normal absorbant 200 cm^3 de lait par jour, a donné un chiffre de 140.

b) Chien. — En 1924, Hendrix et Bodansky [61] ont donné les valeurs suivantes pour le Chien à jeun :

Chien	N°	Poids	A.O.T. (cm^3 N/10 p. 24 h.)
	23	9 kg 62	156,0
	24	6 kg 97	101,6
	25	6 kg 40	75,6
	26	7 kg 10	86,0

En 1934, L. Brull, Lambert et Ch. Roersch [15] ont donné comme chiffre moyen d'A. O. T. chez le Chien nourri de viande : 443 cm³ N/10 par 24 heures.

Tous ces chiffres ayant été obtenus par la méthode de Van Slyke et Palmer, nous ne les produisons qu'à titre indicatif en rappelant les réserves que nous avons formulées au sujet de la précision de cette méthode. Il n'en est pas de même des résultats de Kapeller-Adler et Lauda. Leurs méthodes d'extraction des acides organiques à l'éther les a conduits à des valeurs comparables à celles que nous avons trouvées. Voici leurs chiffres :

Chez le Lapin	au régime	choux	36 cm³	N/10 p. 24 h.
	»	carottes	42	» »
	»	avoine	10,5	» »
Chez le Chien :	au régime	viande	37,5	» »

Nos chiffres sont assez différents de ceux-ci : plus forts pour les deux premiers régimes, chez le Lapin; plus faibles pour le régime avoine, chez le Lapin, et, pour le régime viande, chez le Chien. Mais ces différences sont dans les limites des variations physiologiques.

2) *Acides organiques volatils (A. O. V.)*

Kapeller-Adler et Lauda ont trouvé :

Chez le Lapin	au régime	choux	8 cm³	N/10 p. 24 h.
	»	carottes	7,5	» »
	»	avoine	2,0	» »
Chez le Chien	»	viande	15	» »

Nous sommes d'accord avec ces auteurs en ce qui concerne le Lapin à tous les régimes. Nous trouvons un chiffre d'A. O. V. plus faible que celui qu'ils trouvent pour le Chien au régime carné, mais la différence n'est pas très considérable.

3) *Acide lactique (A. L.)*

Chez le Lapin: O. Fürth [44] avait trouvé chez un Lapin nourri d'herbes de 1 cm³, 1 à 2 cm³, 3 N/10, d'A. L. par 24 heures (1914). Kapeller-Adler et Lauda ont trouvé :

Régime :	choux	1,11 cm³	N/10	d'A. L.	par 24 h.
»	carottes	2,28	»	»	»
»	avoine	0,22	»	»	»

Nos chiffres sont du même ordre de grandeur.

Chez le chien : Les valeurs de lactacidurie trouvées chez le Chien normal par Kaufmann-Cosla et J. Roche [71] sont celles-ci :

Chien I (18 kgs 55) de 0 cm³,46 à 1 cm³,23 N/10 par 24 h.

Chien II (12 kgs 800) de 0 cm³,25 à 1 cm³,01 N/10 p. 24 h.

Ces valeurs sont plus faibles que celles trouvées par Kapeller-Adler chez le Chien nourri de viande (2,92) et par nous-mêmes (3,4 par 24 heures).

4) *Acide hippurique (A. H.)*

Chez le Lapin : Kapeller-Adler et Lauda ont trouvé :

Régime	choux	15 cm³, 83	N/10	par	24 heures.
»	carottes	7 cm³, 43	»		»
»	avoine	4 cm³, 15	»		»

Nous sommes d'accord avec ces auteurs pour le régime choux. Nos chiffres sont plus forts que les leurs pour les deux autres régimes.

Chez le Chien : En 1898, Salkowski [115] avait trouvé chez le Chien au régime carné de 6 cm³,6 à 20 cm³ N/10 d'A. H. par 24 heures. Henriques et Sorensen [62] , au même régime, 7,85 par 24 heures (1909). Ces résultats sont de l'ordre de grandeur de nos chiffres et de ceux de Kapeller-Adler; celui-ci a trouvé, en effet, la valeur de 5,0 cm³ par 24 heures.

D'après Henriques et Sorensen, le Chien alimenté avec du pain, élimine 4,75 cm³ N/10 d'A. H. par 24 heures.

Chez le Rat : La teneur en A. H. par litre trouvée par Parfentjev et Perlzweig [105] chez la Souris alimentée avec un mélange de blé entier, d'avoine et de pain est de 156 cm^3 N/10. Elle est plus forte que la plus forte teneur trouvée par nous : 88 cm^3,6 au régime b (carottes, salade). Mais les régimes sont trop différents pour que les chiffres d'A. H. puissent être comparés.

Valeurs des rapports : 1° *Entre les A. O. et les A. O. T.*

Nous ne pouvons comparer la répartition des A. O. obtenue par nous qu'à celle que l'on peut calculer à partir des valeurs d'excrétion journalière d'A. O. données par Kapeller-Adler, et qui est la suivante (en p. 100 d'A.O.T.:

		A.O.V.	A.L.	A.H.	N.D.
Lapin:	Choux	22	3,0	43,9	31,1
	Carottes	17	5,3	17,5	60,2
	Avoine	19	2,1	39,5	39,4
Chien :	Viande	40	7,8	13,3	38,9

Le non dosé (N.D.) porté à ce tableau n'est pas celui de Kapeller-Adler. Il est plus fort; il faut en déduire le pourcentage que représentent les valeurs d'acides citrique (AC) et oxalique (AOx), déterminées aussi par ces auteurs, pour avoir le non dosé de Kapeller-Adler. Ces valeurs sont les suivantes, (nous les avons converties en cm^3 liq. N/10):

		par 24 heures		p. 100 A.O.T.	
		A.C.	AOx	A.C.	AOx
Lapin :	Choux	2,34	4,62	6,5	12,8
	Carottes	0,6	traces	1,42	-
	Avoine	traces	1,90	—	18,0
Chien :	Viande	traces	5,66	—	17,7

Nous constatons, entre la répartition donnée par Kapeller-Adler et la nôtre des points communs et quelques différences : nous trouvons à peu près le même pourcentage:

a) d'A. O. V., chez le Lapin au régime carottes et chez le Chien au régime carné.

b) d'A. L. (bien que plus faible, dans l'ensemble, pour nous) chez le Lapin à tous les régimes et chez le Chien.

c) d'A. H. et de non dosé chez le Lapin, aux régimes carottes et avoine.

Les différences s'accusent : *a)* pour les A. O. V., chez le Lapin au régime choux et au régime avoine surtout (8,8 au lieu de 19 pour Kapeller-Adler).

b) pour l'A. H. au régime choux, chez le Lapin, et au régime carné, chez le Chien.

c) pour le non dosé, chez les mêmes.

2) *Entre les constituants azotés*

Nos chiffres n'apportent qu'une confirmation des résultats acquis. Nous ne reproduirons que les valeurs trouvées par Parfentjev et Perlzweig chez la Souris soumise au régime très acide indiqué plus haut. Nous avons transformé leurs chiffres en grammes d'azote par litre pour les comparer à ceux que nous avons trouvés dans le régime qui, du point de vue de l'acidité, fournit l'urine la plus comparable : le régime pain - lait.

	pH	NT	NU	$N(NH^3)$	$N(NH^2)$	$\frac{NU}{NT}$	$\frac{N(NH^3)}{NT}$	$\frac{N(NH^2)}{NT}$
Chiffres de Parfentjev	5,3	41,5	26,56	2,51	0,16	60	6,0	0,38
Chiffres trouvés par nous	6,4	12,3	10,29	0,63	0,04	83,1	5.1	0,31

Les teneurs par litre diffèrent, mais les rapports sont très voisins. Seul le rapport azoturique que nous trouvons est supérieur à celui qu'indiquent Parfentjev et Perlzweig. C'est que ces auteurs ont trouvé, au régime blé, avoine, farine de légumes une forte proportion d'albumine [106], tandis que le régime pain - lait ne provoque chez le Rat qu'une albuminurie très légère et parfois nulle.

Trimbach [130] a trouvé, chez le Rat, un coefficient ammoniacal NH^3/NT égal à 10,6 au régime lacté; à 6,2 au régime glucidique.

Ce chiffre de 10,6 est supérieur à celui que nous trouvons au même régime : 5,1 (7,3 au maximum).

Chez le Lapin, l'étude de l'élimination de l'ammoniaque aux divers régimes nous enseigne que le pH et l'excrétion de l'azote ammoniacal n'affectent entre eux aucun lien mathématique, fait déjà signalé par Mlle Pipat.

Terroine [128] a donné récemment (1933), de la répartition de l'azote urinaire chez diverses espèces d'homéothermes : l'Homme, le Porc, le Chien, le Lapin et le Rat, un tableau que nous reproduisons en ce qui concerne ces trois derniers animaux et la forme de l'azote qui nous intéresse, (résultats exprimés en p. 100 de l'azote total).

	pH	NU	$N(NH^3)$	$N(NH^2)$
Rat	8,2 à 8,6	37,8	4,5	21,9
Lapin	8,5 à 8,8	76,5	0,1	2,1
Chien	7,5	52,5	3,6	9,8

Nous ne pouvons rapprocher nos chiffres de ceux de Terroine qui s'est placé dans des conditions expérimentales différentes des nôtres. Par un régime complet au point de vue énergétique, mais ne contenant que des traces d'azote, il amène les animaux au niveau de la dépense azotée endogène minima. A ce niveau s'accusent les différences spécifiques qui, en régime normal, sont voilées, sinon abolies, par la surabondance de l'urée.

3° *le rapport C/N*

Nous n'avons pas trouvé de documents concernant le rapport C/N chez le Rat ou le Lapin. Pour le Chien, Kauffmann - Cosla et J. Roche [71] ont donné les valeurs de 0,74 et 0,8 qui cadrent bien avec les nôtres.

Dans l'ensemble, nos résultats concordent donc avec ceux qui sont acquis. Nous pouvons dès lors les examiner en eux-mêmes.

Examen des résultats analytiques

A l'examen des tableaux I, II, III, et IV une première constatation s'impose. Le régime alimentaire exerce une influence nette sur l'élimination urinaire des A. O., fait qui s'accorde avec la conclusion du travail de Kapeller-Adler et Lauda. Chez l'Homme, M. Labbé [78] et Lafargue avaient déjà fait la même remarque. Cette influence se manifeste d'abord par une constance dans la répartition des A. O. au cours d'un même régime, constance qui ne s'affirme pas seulement pour un même individu : entre individus de même espèce, les différences ne sont pas très considérables. Il n'en est pas de même d'une espèce à l'autre.

Cette influence se manifeste encore par les modifications qu'entraînent, dans l'organoacidurie, les changements de régime. Selon le mode d'alimentation l'excrétion des A. O. se trouve accrue ou diminuée; la formule de la répartition peut changer; certains acides sont excrétés, qui ne l'étaient pas, ou à dose infime, dans un régime différent. Ainsi, Kapeller-Adler a constaté que l'acide citrique n'existe qu'à l'état de traces dans l'urine du Lapin nourri d'avoine, alors qu'au régime carottes, il représentait 18,0 pour 100 des A. O. T. Chez le même animal l'acide oxalique, indosable au régime carottes, passe à 18,1 p. 100 des A.O.T., au régime avoine.

Nous avons indiqué dans les pages qui précèdent, les chiffres trouvés par Kapeller-Adler et nous avons calculé les pourcentages qu'ils représentent. Ces chiffres accusent des variations très nettes, que nous avons, pour notre part, observées aussi.

Quel est le sens de ces variations, quelle en peut être la cause, c'est ce que nous allons tenter de préciser.

1° Variations des acides organiques totaux A.O.T.

A) *Effet de la diurèse et du pH.*

Nuzum et Rotschild [104], Hendrix et Bodansky [61], Goiffon [52] et Lafargue [81] et [82] avaient déjà noté l'influence favorable de la diurèse sur l'élimination des A. O. T.

Cette influence est évidente quand on considère :

a) l'élimination journalière des A.O.T.,

b) les variations du rapport AOT/N hypobromite,

c) les variations du rapport C/N.

a) *A.O.T. par 24 heures.* — Les régimes qui augmentent le débit urinaire augmentent en même temps le débit des A.O.: chez le Chien : régime lait et glucides; chez le Lapin et le Rat : les régimes alcalins et particulièrement le régime carottes.

Ce sont aussi les régimes où s'observe le pH urinaire le plus élevé. Kapeller-Adler et Lauda [70] ont constaté le même fait quand ils ont observé que le Lapin excrète plus d'A.O. au régime « herbe » qu'au régime avoine.

Cependant il n'y a pas parallélisme parfait entre l'élimination des A.O. et l'augmentation du volume de l'émission journalière, ce qui prouve que d'autres facteurs de variation sont en cause.

b) *Rapport AOT/N hypobromite.*

Ce rapport, où les acides organiques s'expriment en cm^3 N/10 et l'N hyp. en grammes, a été appelé par Lafargue « indice d'acidose ».

Goiffon avait d'abord proposé le rapport AOT/NU où l'azote ammoniacal ne figure pas au dénominateur parce que selon lui « l'ammoniaque étant éliminée proportionnellement à la masse des ions H de l'urine... peut être considérée comme ayant la même signification clinique que les A.O. » Nous avons préféré, comme Lafargue, considérer l'azote de NH^3 comme de l'azote ayant échappé à l'uréification et le faire figurer comme tel au dénominateur.

Chez l'Homme ce rapport reste compris entre 20 et 40. Cette constance s'explique par le fait que la désamination des acides aminés provenant de la désintégration des protides conduit à la formation parallèle d'urée et d'A.O.

Toute variation de ce rapport est donc le signe qu'une cause autre que l'ingestion de protides est intervenue pour modifier la production ou l'excrétion des A.O. Parmi ces causes possibles, nous voyons la diurèse.

Goiffon a noté « qu'il semble que la diurèse aqueuse favorise l'élimination des A.O. plus que celle de l'urée ». Nos résultats confirment cette remarque. C'est au cours des régimes les plus favorables à la diurèse que s'observe la valeur la plus élevée de l'indice d'acidose.

Chez le Chien au régime carné, la valeur exceptionnellement basse de ce rapport (4,6) nous paraît illustrer encore mieux l'influence de la diurèse et du pH sur l'excrétion urinaire des A.O. Cet abaissement pourrait être le signe d'une production diminuée des A.O. Le chiffre très élevé de l'azote uréique, témoin d'une désamination intense des acides aminés, donc, d'une intense production d'acides organiques, ne permet pas de s'arrêter à cette hypothèse. Il se peut aussi que les A.O. formés soient plus parfaitement comburés au régime viande qu'aux autres régimes. Mais, il nous semble que l'abaissement du pH et du volume de l'urine émis par 24 h. explique mieux les choses.

c) *Rapport C/N.* — Ce rapport mesure la capacité d'oxydation de l'organisme. Celle-ci est considérée comme d'autant plus parfaite que la valeur de ce rapport se rapproche davantage de celle du rapport C/N de l'urée (0,42), l'urée étant l'élément de l'urine où cette valeur est la plus faible. Lafargue a montré que chez l'Homme le carbone des A. O. représentait 20 p. 100 du carbone total. Chez le Rat, nous avons trouvé 25 p. 100. Les variations des A.O. dans l'urine doivent donc retentir sur la valeur du rapport C/N.

De fait nous constatons que la valeur de ce rapport est la plus élevée pour les régimes où le volume d'urine émis est le plus grand, donc plus grande aussi l'élimination d'A. O.

L'influence de la diurèse sur l'excrétion des A.O. nous paraît nettement établie. Nous verrons qu'elle ne s'exerce pas également sur tous les acides, mais plus fortement sur certains d'entre eux.

B) *Variation avec la taille et l'espèce de l'animal.*

Les diverses espèces étudiées ne se comportent pas de même façon dans l'élimination des A.O.T. En rapportant au kilogramme de poids corporel le chiffre des A.O.T. éliminé par 24 heures au cours du régime lacté, nous trouvons en effet que :

le Rat excrète 21 cm³ N/10 par kilog et par jour;
le Lapin excrète 13,3 » » »
le Chien excrète 5,6 » » »

L'élimination des A.O. varie donc en sens inverse de la taille de l'animal.

2° Variations des acides organiques volatils (A.O.V.)

A) *Variations avec la diurèse.* — Chez tous les animaux en expérience nous avons trouvé l'élimination d'A.O.V. la plus grande, en valeur absolue et relative, aux régimes où la diurèse était la plus abondante. Lafargue a noté, chez l'Homme, le même fait et l'a attribué à la plus grande diffusibilité de ces acides.

B) *Variations avec l'alimentation glucidique.* — Dans certains cas il semble que l'alimentation glucidique soit favorable à la production d'A.O.V. Chez le Chien, le régime glucidique et le régime lacté ont donné lieu au pourcentage le plus élevé; chez le Rat, ce pourcentage a grandi, dans les divers régimes alcalins, avec la proportion de carottes entrant dans la ration. Ne faut-il pas attribuer ce fait à la richesse relative en glucides des carottes par rapport aux choux et à la salade? D'après Lambling [84] l'injection intraveineuse de sucre fait apparaître un surplus d'A. O. V. dans l'urine. On a observé, par ailleurs, chez l'Homme, une augmentation des A.O.V. à la suite de l'ingestion de nouilles [38].

Toutefois, dans nos résultats, il est difficile de faire le départ entre l'influence de l'alimentation glucidique et celle de la diurèse.

C) *Variations avec l'espèce.* — Le Chien paraît présenter une aptitude plus grande que le Lapin et le Rat à l'excrétion des A.O.V. C'est chez lui que s'observe le pourcentage d'A.O.V. le plus élevé, et ceci à tous les régimes. R. Kapeller-Adler a trouvé comme nous une proportion très forte d'A.O.V. (40 p. 100) chez le Chien au régime carné.

C'est au régime lacté que l'on constate les écarts les plus grands entre les trois espèces considérées. Nous voyons en effet le pourcentage d'A.O.V. atteindre 56,4 p. 100 d'A.O.T. chez le Chien, quand il n'est que de 9,8 chez le Lapin et de 10,9 chez le Rat.

Nous ne voyons actuellement aucune explication à ces différences d'ordre spécifique.

3° Variations de l'acide lactique (A.L.)

Chez tous les animaux, l'A.L. ne représente qu'une très faible part de l'acidité organique totale. Il semble que les variations de la lactacidurie soient relativement indépendantes de l'alimentation. Et cela se conçoit : L'organisme possède vis-à-vis de l'A.L., intermédiaire important dans le métabolisme des glucides, un pouvoir de resynthèse en glycogène très étendu.

Cependant, nous nous trouvons, chez le Chien nourri de viande, en présence d'une lactacidurie assez élevée (11,9 p. 100). Les chiffres de Kapeller-Adler permettent de calculer un pourcentage également assez fort : 7,8 p. 100.

Cette lactacidurie élevée au cours du régime fortement carné nous paraît soulever un double problème : 1° celui de la formation de l'acide lactique dans l'organisme, 2° celui de sa disparition.

1° *Formation de l'acide lactique.* — Il est admis depuis les travaux de Hill et de Meyerhof que l'acide lactique a principalement pour origine les glucides musculaires et hépatiques, et que son apparition est la conséquence d'un phénomène

diastasique qui se passe pendant la phase anaérobie de la contraction musculaire. Warburg a fait de la fermentation lactique une propriété générale de la cellule.

Mais l'acide lactique semble pouvoir se former aussi à partir des protides ou de leurs dérivés d'hydrolyse.

Embden [32] a montré la possibilité de cette formation au niveau du foie dans des expériences de perfusion. Neubauer [98] admettait que la désamination oxydative des acides aminés conduit à la formation d'acides hydroxylés et cétoniques.

D'autre part, Turkel [131] a constaté que le foie, intoxiqué par le phosphore, fabriquait encore de l'acide lactique alors qu'il avait épuisé sa réserve de glucides. Kotake [76] a montré qu'il peut y avoir formation primitive de dérivés hydroxylés dans la désamination de la phénylalanine. Et, bien qu'Aubel [3] ait vu que, in vitro, l'alanine désaminée était transformée en acide cétonique sans passage par le dérivé hydroxylé, il n'est pas interdit de penser que, in vivo, l'alanine ou ses dérivés, nombreux dans la molécule protéique, donne de l'acide lactique par désamination.

Au cours d'un régime abondant en protides, il se peut donc qu'il y ait formation massive d'acide lactique à tel point qu'une partie puisse se retrouver dans l'urine.

2° *Disparition de l'acide lactique.* — L'acide lactique disparaît, dans l'organisme, de deux façons : soit par combustion, soit par synthèse en glycogène. La formation de glycogène est une réaction endothermique. La combustion de l'acide lactique est fortement exothermique. Meyerhof a démontré que la resynthèse en glycogène s'opérait grâce à l'énergie dégagée par la réaction de combustion.

C'est au niveau du foie que se fait la synthèse en glycogène de l'acide lactique présent dans le sang. « La formation de glucose et de glycogène dans le foie à partir de l'acide lactique est actuellement bien démontrée. Elle a tout d'abord, été mise en évidence par Parnass et Baer (1912) à l'aide de la méthode de perfusion du foie avec du sang additionné de lactate. Récemment (1929), F. et T. Cori ont établi que 40 à 95 % de lactate de soude ingéré par des Rats à jeun

est transformé dans le foie en glycogène, et Cordier et Magne ont montré que la resynthèse en glycogène de l'acide lactique produit dans le travail musculaire a lieu dans le foie.» (H. Delaunay [26]).

Mais le foie est aussi le siège de la désamination des acides aminés. H. Delaunay [22] a défini par « fonction amino-acidolytique » le travail par lequel le foie désamine les acides aminés et transforme l'ammoniaque libérée en urée et la partie carbonée restante en corps neutre (acétone) ou en substance de réserve (glycogène).

Dans ces conditions, s'il est exact que l'acide lactique prend naissance en grande abondance lors de la désintégration des protides, l'augmentation de la lactacidurie que nous observons peut trouver son origine : soit dans un manque d'oxygène permettant d'assurer la synthèse en glycogène de la totalité de l'acide lactique présent; soit dans une différence de vitesse entre les processus de formation de l'acide lactique à partir des acides aminés et les processus de synthèse en glycogène; soit dans une déficience passagère du foie due au surmenage imposé à cet organe par l'intensité de la désamination et de la désintoxication ammoniacale qui en résulte.

4° Variations de l'acide hippurique (A. H.)

a) *Effet de l'alimentation végétale.* — Le pourcentage d'acide hippurique par rapport aux A. O. T. est très élevé au cours des régimes végétaux, chez le Lapin et le Rat. Mais, chez ces deux animaux, nous n'avons pas observé de variations bien considérables en passant du régime choux au régime carottes.

Nous sommes donc en désaccord sur ce point avec Kapeller-Adler et Lauda qui, chez le Lapin, ont vu passer la proportion d'acide hippurique de 17,5 p. 100 au régime carottes à 43,9 p. 100 au régime choux.

Depuis longtemps on sait que les herbivores ont une urine riche en acide hippurique; que celui-ci résulte de la conjugaison de l'acide benzoïque avec le glycocolle; que cette

synthèse constitue le moyen par lequel l'organisme lutte contre l'intoxication benzoïque; que l'acide benzoïque prend naissance dans l'oxydation de nombreux corps à noyaux aromatiques particulièrement abondants chez les végétaux, notamment l'acide quinique.

Nos chiffres apportent donc seulement une confirmation des résultats antérieurs.

b) *Effet de l'alimentation lactée.* — Chez les trois espèces d'animaux en expérience, l'alimentation lactée a produit une baisse, absolue et relative, de l'excrétion hippurique.

Cela peut s'expliquer par l'absence, dans la caséine, de noyaux aromatiques susceptibles de donner, par oxydation, de l'acide benzoïque; seule la phénylalanine mène à l'acide benzoïque, et la caséine n'en contient que 3,2 p. 100. (Lambling [83]).

c) *Effet de l'alimentation azotée.* — Nous constatons les teneurs les plus élevées d'acide hippurique au régime carné et pendant le jeûne, chez le Chien; au régime avoine, chez le Lapin. Et il nous semble qu'il faille rapprocher ce fait de la proportion d'azote dans l'alimentation. Le régime lacté doit être mis à part pour les raisons que nous venons de donner. Mais le jeûne peut être considéré comme un régime carné puisque l'animal à jeun vit en partie sur ses protides. Quant au régime avoine, s'il est plus riche en glucides, il est aussi plus riche que le régime choux ou carottes en matériaux azotés. L'avoine de France contient environ 10 p. 100 d'azote (Pellerin [108]); le chou 3,0 au maximum et la carotte 2 au maximum. Nous pouvons donc, du point de vue de l'excrétion hippurique, ranger le régime avoine parmi les régimes azotés.

Et alors, nos résultats sont à rapprocher d'observations déjà anciennes et d'autres plus récentes.

Les traités classiques signalent l'augmentation de l'acide hippurique dans l'inanition (Schultzen, d'après le dictionnaire de Ch. Richet).

Salkowski [115] et Baumann [4] ont attribué à des phénomènes de putréfaction l'origine des corps aromatiques

qui font grandir l'excrétion de l'acide hippurique au cours d'une alimentation riche en matières protéiques.

Kapeller-Adler et Lauda, en 1933, ont trouvé, comme nous, un pourcentage d'acide hippurique, chez le Lapin, plus élevé au régime avoine qu'aux autres régimes (39,5 p. 100).

Abderhalden et Wertheimer [2] ont constaté qu'après administration de benzoate de sodium le Lapin élimine plus d'acide hippurique s'il est nourri à l'avoine que s'il reçoit des « herbes ». Griffith [57] a mis en doute leurs résultats parce que ces auteurs ont dosé l'acide hippurique par la méthode de Snapper et Laqueur [126] c'est-à-dire par extraction de l'acide hippurique, à l'acétate d'éthyle, sur 50 cm^3 d'urine acidifiée par 0 cm^3, 3 d'acide chlorhydrique concentré. Or, dans ces conditions, la quantité d'acide ajoutée n'est pas toujours suffisante, d'après lui, pour obtenir le pH de 3,0 auquel tout l'acide hippurique est libéré.

Nos résultats ne peuvent tomber sous le coup de cette critique, l'urine à laquelle nous avions affaire étant très acide. Cependant, ils concordent avec ceux d'Abderhalden.

Si nous rapprochons ces faits de ceux que nous avons notés, c'est-à-dire de la forte concentration en acide hippurique trouvée par Parfentjev dans l'urine de Souris alimentée de blé entier, d'avoine et de farine de légumes, il paraît évident que cette sorte de régime est favorable à la production d'acide hippurique.

De son côté, Griffith [55 et 56] a observé que, conformément aux constatations de Raiziss et Dubin [114], une teneur élevée en protides favorise la désintoxication benzoïque chez le Lapin et que seuls les protides à teneur élevée en glycine ont cette action.

d) *Effet de l'alimentation glucidique.* — Au cours du régime avoine, l'élément azoté est-il en cause dans l'augmentation de la teneur de l'urine en acide hippurique? Il ne semble pas.

En effet Widmark et Jensen-Carlen [135] ont noté que, sans glucides, l'acide hippurique ne se forme pas, que l'ad-

ministration d'une grosse quantité de glucides augmente fortement l'acide hippurique excrété, cette augmentation étant indépendante de la quantité d'acide benzoïque disponible. Et, rapprochant ces faits des constatations faites par Lewin en 1901 [87] que l'administration de glucose fait augmenter l'excrétion d'acide hippurique, et de la remarque faite par eux-mêmes que l'urine du diabétique est riche en acide benzoïque quand la ration est pauvre en hydrates de carbone, ces auteurs ont conclu que les hydrates de carbone ont une influence sur la synthèse de l'acide hippurique.

Richesse en azote, richesse en glucides, le régime avoine possède les éléments d'une forte production d'acide hippurique.

5° Variations du « Non dosé » des A. O. (N.D.)

Ce non dosé est important. Il renferme le plus grand nombre des acides organiques identifiés jusqu'à maintenant dans l'urine et dont nous avons donné une liste incomplète au début de ce travail. Il semble qu'il faille faire, dans ce non dosé, une large place à l'acide oxalique et à l'acide citrique. Nous avons donné les chiffres d'acide citrique et d'acide oxalique trouvés par Kapeller-Adler chez le Lapin et chez le Chien. L'acide oxalique peut atteindre jusqu'à 18 p. 100 des acides organiques éthéro-solubles.

C'est le régime lacté qui, dans les conditions de notre travail, a donné lieu au plus large indosé. Celui-ci a atteint, chez le Lapin et le Rat, 75 p. 100 des A. O. T.

Chez le Chien, au contraire, l'alimentation lactée a fait baisser le non dosé qui égale seulement 25 p. 100 des acides dosés.

Nous assistons là encore à une différence de comportement des espèces dans la production et l'élimination des A. O.

En résumé au cours de ce chapitre, nous avons établi :

1° le mode de répartition, en rapport avec le régime, des acides organiques éthéro-solubles, des acides volatils, de l'acide lactique, de l'acide hippurique, chez trois espèces d'animaux différentes;

2° le comportement particulier à chaque espèce, sensible surtout quant à la production d'A. O. T. par 24 heures et par kilogramme d'animal, et quant à la production des A.O.V. et de l'ammoniaque ;

3° l'influence du régime, se manifestant :

a) par la constance chez la même espèce de la répartition des acides organiques à un même régime;

b) par la modification de la répartition des acides organiques, qui suit les variations du régime.

Nous avons rattaché ces variations à certains facteurs qui paraissent prédominants :

a) la diurèse, dont l'influence est démontrée par l'étude de l'élimination journalière des A.O.T. et des rapports AOT/Nhyp., C/N et AOV/AOT;

b) la richesse en glucides de la ration, dont l'effet semble s'exercer surtout sur les A. O. V. et aussi sur l'acide hippurique ;

c) la richesse en azote de la ration qui influe visiblement sur l'élimination de l'acide hippurique.

CHAPITRE III

LES ACIDES ORGANIQUES DANS L'INTOXICATION PHOSPHORÉE

Les données acquises, depuis plus d'un demi-siècle, sur la nature des troubles causés par l'introduction dans l'organisme du Phosphore blanc sous forme d'huile phosphorée, nous ont paru justifier une étude de l'élimination des A. O. au cours de cette intoxication.

L'analyse a révélé, en effet, des modifications chimiques de la composition des tissus, et spécialement du tissu hépatique, qui retentissent sur la composition du sang et de l'urine. L'examen microscopique a montré l'existence d'altérations anatomiques. Les auteurs ont décrit, en particulier, la dégénérescence graisseuse de la cellule hépatique. Virchow l'avait prise pour le résultat d'une transformation sur place des matières protéiques du foie. On sait aujourd'hui, depuis les travaux de Taylor, Athanasiu, Shibata, et Rosenfeld qu'il s'agit là, surtout, d'une mobilisation, vers cet organe, des graisses de l'organisme.

Ce phénomène s'accompagne d'une disparition du glycogène hépatique constatée par Turkel [131] Slovtsoff [121], Frank et Isaac [37], et Mohr [95], et d'une protéolyse, observée par de nombreux auteurs : Jacoby [67], Wohlgemuth [134], Taylor [127], Simonds [120] et d'autres.

En même temps, se forment en abondance des acides aminés et de l'acide lactique, qui passent, en partie , dans l'urine.

L'aminoacidurie, signalée, dès 1869, par Schultzen et Riesz [119]; confirmée, depuis, par Fraenkel (1878), Blendermann (1882), Badt (1891), a été retrouvée par Abderhalden et Bergelle [1] chez le Lapin et chez le Chien; par Wohlgemuth [133] chez le Lapin; par Desqueyroux [31], chez le Lapin et le Cobaye. Les acides identifiés furent : la Leucine, la Tyrosine, l'Arginine et le Glycocolle.

L'hyperlactacidurie fut trouvée par Schultzen et Riesz en 1867 [117] et [118]; par A. Mandel et Lusk [89] chez le Chien; par O. Fürth [44] chez le Lapin.

L'étude du sang et de l'urine a mis, d'autre part, en évidence des signes d'acidose : Mansfeld [90] (1909) a constaté une baisse de l'alcalinité du sang et Munzer [96], une augmentation de l'ammoniaque dans l'urine, cause, d'après lui, de la diminution constatée du rapport azoturique et caractéristique d'un état d'acidose qu'il est possible de combattre par l'administration de carbonate acide de sodium.

Ce même auteur [85] dosant les acides minéraux et les bases totales, et déterminant l'acidité de titration, a considéré comme certaine la présence d'acides organiques anormaux.

On a signalé (Lambling, *Précis de Biochimie*, p. 485) en outre, la présence, dans l'urine, à la suite d'injection d'huile phosphorée, d'acides volatils et de l'acide acétylacétique.

Tous ces faits nous ont conduit à penser que l'intoxication phosphorée devait être marquée par une augmentation importante de l'excrétion urinaire des acides organiques. Pour vérifier le bien fondé de cette hypothèse, nous avons fait des expériences sur le Lapin et sur le Rat.

Marche des expériences

1° *Rat.* — Les paires d'animaux R I et R II, pesant, respectivement, 480 et 360 grammes, ont reçu, en injection sous-cutanée, de l'huile phosphorée au 1/250^{e} (0 cm^{3} 25 par animal). Aucun trouble ne s'étant manifesté, l'injection a été répétée, une dizaine de jours après, avec une dose plus forte (0 cm^{3}, 25 d'huile phosphorée au 1/100^{e} par animal).

Les Rats furent mis au régime pain et lait. Ils sont morts le troisième jour de l'expérience.

2° *Lapin. — Première expérience* : Le Lapin L I, pesant 3 kilogs, a reçu, en injection sous-cutanée, 1 cm^3,5 d'huile phosphorée au 1/100e. Le premier jour l'animal ne paraissait pas très affecté. Vers le soir, le train postérieur était paralysé et l'animal n'urinait plus. Il a refusé la nourriture qui lui a été offerte (choux et carottes). En trois jours, 7 cm^3 d'urine, seulement ont été émis. A la fin du quatrième jour, il fut possible de recueillir 240 cm^3 d'urine. Nous avons appelé L^1 l'urine de ces 4 jours. L'animal est mort dans le courant du cinquième jour. A l'autopsie, nous avons constaté un foie de volume normal et de coloration chamois. La vessie, très distendue, contenait 500 cm^3 d'urine que nous avons analysée sous la lettre L^2 . Elle contenait, en outre, un dépôt très abondant que nous avons soumis à l'examen microscopique.

Deuxième expérience. — La première expérience nous ayant paru trop brutale, nous en avons fait une nouvelle avec 1 cm^3 seulement d'huile phosphorée au 1/100e. L'animal (Lapin L III) (3 kg) a reçu la même nourriture. Dans ces conditions, l'animal a survécu après avoir présenté des phénomènes d'intoxication pendant 8 jours.

Les résultats de ces expériences figurent aux tableaux V et VI (voir tableaux de la fin).

Examen des résultats analytiques

1° *Diurèse.* — Quand l'intoxication est mortelle, la diurèse décroît jusqu'à la mort. Quand l'animal survit, la diurèse passe par un minimum et se relève ensuite.

2° *Acides organiques totaux (A. O. T.).* — L'élimination moyenne journalière est peu modifiée. Au plus fort de l'intoxication elle est plutôt diminuée.

3° *Acides organiques volatils (A. O. V.).* —A ce point de vue, le Rat ne se comporte pas comme le Lapin. Chez celui-ci, l'excrétion des A. O. V. n'a pas été modifiée; chez le Rat elle a été quadruplée.

4° *Acide lactique (A. L.).* — Il y a eu, dans les deux espèces étudiées, accroissement de l'excrétion d'A. L. Mais, chez le Rat, le rapport AL/AOT, a seulement doublé, tandis que chez le Lapin, il est passé de 3,9 , valeur normale, à un maximum de 23,1. Le taux de l'A. L. ne se maintient pas longtemps aussi élevé, car la moyenne de 8 jours, (Lapin L III) n'est que de 6,1 p. cent.

Nos valeurs absolues s'accordent assez bien avec celles trouvées par O. Fürth [44] chez un Lapin nourri d'herbes et recevant 5 mgr de phosphore; (maximum de 4 cm^3,3 N/10 d'A. L., par 24 h).

5° *Acide Hippurique (A. H.).* — Chez le Rat, l'excrétion de A. H. est restée ce qu'elle était avant l'intoxication. Chez le Lapin au contraire, cet acide a été excrété en plus grande abondance.

Dans la première expérience, le rapport AH/AOT, a atteint un maximum de 29,4; dans la 2e expérience, de 38,7 avec une moyenne de 27,7 (chiffre normal 22,6).

6° *L'élimination azotée.* A) *Azote total (NT).* — L'élimination de l'azote total s'est accrue, ce qui est en accord avec les observations antérieures.

B) *Azote ammoniacal N (NH^3) d'aminé N (NH^2).* — Nous n'avons pas déterminé, dans nos expériences sur le Rat, les valeurs de ces deux formes de l'azote urinaire. Mais nous l'avons fait dans nos expériences sur le Lapin.

a) *N (NH^3).* — Nous constatons, chez cet animal, une augmentation de l'excrétion ammoniacale, Le coefficient ammoniacal s'est élevé jusqu'à 7,7 (4e jour).

b) *N (NH^2).* — L'excrétion de l'azote aminé s'est accrue dans des proportions plus fortes encore. De 1,0 environ, valeur normale, le coefficient aminé s'est élevé à 16,0 dans la première expérience et, dans la deuxième expérience, à 17,5, maximum qui fut atteint le cinquième jour. Il décroît ensuite rapidement (en accord avec J. Desqueyroux).

Il faut noter que le chiffre de 16,0 obtenu dans la première expérience est certainement entaché d'une erreur par défaut. Car l'examen microscopique nous a révélé que le dépôt

trouvé dans la vessie du Lapin L I présentait les caractères de la Leucine. L'azote de ce corps ne figure pas dans la valeur donnée par nous à l'azote aminé.

C) *Azote uréique (NU).* — L'azote uréique s'est accru également; mais son élimination augmente moins vite que celle de l'azote total, de l'ammoniaque et de l'azote aminé. Aussi constate-t-on un abaissement du rapport azoturique et une élévation du rapport de Derrien. Celui-ci s'est élevé aussi chez le Rat, mais sa valeur n'a pas dépassé 9,4 (valeur normale voisine de 6,0) alors que, chez le Lapin, elle a atteint 34 (valeur normale : 2,0 environ).

7° *Éléments anormaux.* — L'albuminurie *(NP)* n'est pas constante. Nous l'avons observée dans la première expérience chez le Lapin. Dans la deuxième, elle n'est apparue que les 3e, 4e, 5e et 6e jour.

Des corps cétoniques ont été rencontrés en petite quantité et, chez le Lapin LIII, du 4e au 7e jour seulement de l'intoxication. La glycosurie, peu intense, (6 grammes par litre), n'est apparue chez le Lapin L III que le 5e et 6e jour.

Il y eut aussi urobilinurie et excrétion de pigments biliaires. L'excrétion de pigments a commencé, chez le Lapin L III, dès le 2e jour et s'est maintenue jusqu'au 7e jour.

Interprétation des résultats

Nous sommes donc en présence de deux sortes de résultats de netteté très inégale. Ceux qui concernent l'élimination des substances azotées et ceux qui concernent l'élimination des acides organiques.

Les premiers confirment toutes les observations antérieures. Les seconds ne nous ont pas donné ce que nous en attendions; à part l'hyperlactacidurie, phénomène assez net et commun à toutes nos expériences, l'organoacidurie a subi peu de modifications. L'excrétion totale des acides organiques est restée inchangée; les acides organiques volatils ne sont en augmentation que chez le Rat et l'acide hippurique, chez le Lapin seulement.

L'interprétation de tous ces phénomènes est délicate et nous ne pouvons formuler que des hypothèses. Sont-ils

imputables à une diminution de la capacité d'oxydation de l'organisme et spécialement du foie ?

On sait que lorsque des cellules sont placées en anaérobiose, les processus fermentaires prennent le pas sur les processus d'oxydation. Il pourrait en être ainsi dans l'intoxication phosphorée. L'organisme, incapable de trouver dans les réactions de combustion l'énergie nécessaire à ces synthèses, emprunterait cette énergie à une lyse diastasique des glucides et des protides. Ainsi pourraient s'expliquer la glycogénolyse et la protéolyse hépatiques et la lactacidurie et l'hyperaminoacidurie qui les accompagnent. Cependant, des recherches qui ont été faites sur l'influence du phosphore sur les échanges respiratoires, et dont on trouvera un bon exposé dans le travail de O. Hirz, (1913) [63] ne s'accordent pas avec cette manière de voir. Bauer (1871) a bien signalé une baisse des processus de combustion dans l'action du phosphore, mais cette baisse ne s'observe que lorsque l'animal est profondément intoxiqué et presque à l'agonie (Hirz). Il présente alors de l'hypoglycémie (Frank et Isaac, Desqueyroux) et de l'hypothermie et se comporte, à ce point de vue comme un animal hépatectomisé. D'autre part, Neubauer [98] a montré que l'organisme du Lapin intoxiqué par le phosphore n'avait pas perdu vis à vis de l'acide lactique son pouvoir d'oxydation. Dans ces conditions, il est difficile de dire dans quelle mesure la glycogénolyse et la protéolyse hépatiques sont liées à une inaptitude de la cellule à utiliser l'oxygène.

Quoiqu'il en soit, les principales fonctions du foie sont diminuées. L'hyperammoniurie observée chez le Lapin doit être rapportée à une baisse du pouvoir de formation d'urée. Il est, en effet, difficile d'admettre, chez l'animal intoxiqué, un pouvoir de neutralisation par ammoniosécrétion rénale, alors que ce pouvoir n'existe pas chez l'animal à l'état normal (Pipat). La fonction uréopoiétique n'est pas totalement supprimée car il se forme encore de l'urée. D'ailleurs, Fiske et Karsner [34] avaient démontré que le foie intoxiqué était encore capable de fabriquer de l'urée avec de l'ammoniaque.

La fonction de désamination paraît profondément touchée car l'aminoacidurie s'élève beaucoup. Nous pensons que l'atteinte portée à cette fonction est responsable, à la fois, de la diminution relative de la production d'urée et de la non-augmentation des acides organiques dans l'urine, phénomènes qui trouvent leur expression dans la constance du rapport AOT/NHyp. et, jusqu'à un certain point, de celle du rapport C/N.

L'hyperlactacidurie que nous avons observée résulte sans doute d'une diminution de la capacité de resynthèse en glycogène au niveau du foie. Elle ne présente pas la gravité de celle que nous avons observée dans l'intoxication uranique, car d'autres organes suppléent vraisemblablement à la carence hépatique. Bollmann et Mann [9] ont pu montrer que l'hépatectomie n'empêche pas la disparition de l'acide lactique injecté dans les veines. P. Hahn [60] a constaté aussi la disparition de l'acide lactique injecté sous forme de lactate de soude dans les veines d'un chien dont le foie a subi l'action nécrosante du chloroforme. Enfin, Neubauer [98] a fait la même constatation chez le Lapin intoxiqué par le phosphore.

La diminution de ces fonctions hépatiques entraîne des troubles qui paraissent dûs, au moins en partie, à une insuffisance de la vitesse de renouvellement du sucre sanguin (Voir : H. Delaunay : *L'équilibre glycémique*) [25bis]. Inapte à opérer la synthèse du glycogène à partir de l'acide lactique, privé par l'hyperaminoacidurie des acides aminés glycoformateurs, privé de glycogène, le foie s'avère incapable d'assurer, dans la charge glycémique, son rôle normal; ce dont rend compte l'hypoglycémie constatée par Frank et Isaac et par Desqueyroux. L'action protectrice des hydrates de carbone dans l'intoxication phosphorée, reconnue par Frank et Isaac et par Simonds, et utilisée, d'ailleurs, en clinique, et celle, également bienfaisante, qu'exerce l'adrénaline (Brel), en mobilisant le glycogène musculaire, peuvent trouver là leur explication.

L'augmentation des acides organiques volatils chez le Rat est peut-être l'effet de l'alimentation en partie glucidique qui lui a été donnée.

Quant à l'augmentation de l'excrétion de l'acide hippurique constatée chez le Lapin, elle soulève un problème qui, à l'heure actuelle, est encore controversé.

On sait que le foie des herbivores est capable de faire la synthèse de l'acide hippurique, Friedmann et Tachau [39], Snapper, Grunbaüm et Neuberg [124] l'ont démontré par des expériences de perfusion. Ces derniers ajoutent que le rein n'est probablement pas, chez les herbivores, l'organe le plus important de la synthèse hippurique.

La synthèse hippurique est-elle, ou non, empêchée par une lésion du foie? Telle est, dans ces conditions, la question qui se pose.

Quick et Cooper [113] ont remarqué que la synthèse est notablement diminuée dans de nombreuses maladies de foie et spécialement dans l'ictère. Delprat et Whipple [27] ont observé une diminution de l'acide hippurique, chez le Lapin, après anesthésie chloroformique. Mais ils dosèrent l'acide hippurique par la méthode de Folin et Flanders qui détermine à la fois l'acide benzoïque de l'acide hippurique et celui de l'acide benzoylglycuronique. Or, la formation de l'acide benzoylglycuronique est un moyen de désintoxication benzoïque qui, chez le Lapin, pour être moins important que chez le Chien, est loin d'être négligeable (Griffith) [58]. La constatation de Delprat et Whipple est sans doute à mettre sur le compte d'une diminution de l'acide benzoylglycuronique. Brakefield et Schmidt [11] ont observé, en effet, chez le Lapin et chez le Chien porteurs de fistule, une diminution du pouvoir de désintoxication benzoïque n'affectant pas l'excrétion de l'acide hippurique. Et Lackner, Levinson et Morse [79] [80] ont prétendu que la synthèse de l'acide hippurique n'est pas empêchée, mais simplement retardée, par une large nécrose chloroformique du foie.

Nos résultats ne permettent pas d'affirmer la suppression ou la conservation de la fonction de synthèse hippurique

du foie dans l'intoxication phosphorée ; l'atteinte portée aux autres fonctions n'implique pas forcément une atteinte de celle-ci. Une dissociation pathologique des fonctions d'un organe n'est pas impossible et nous avons vu que la fonction acidoaminolytique est plus profondément touchée que la fonction uréopoiétique dans l'intoxication phosphorée. Mais, d'un autre côté, la déficience de la fonction de synthèse hippurique peut être réelle, mais masquée par la suppléance d'autres organes. Le dosage de l'acide hippurique sanguin eut, peut-être, apporté quelque éclaircissement à ce problème. En l'absence de cette détermination, nous sommes réduits aux hypothèses.

S'il nous fallait expliquer l'augmentation de l'acide hippurique au cours de l'intoxication au phosphore, nous admettrions volontiers qu'elle résulte de la désassimilation azotée, endogène, qui augmente, comme le jeûne ou le régime carné, les éléments de formation de l'acide hippurique : noyaux aromatiques, acides aminés et peut-être ammoniaque. R. Cohn [20], en effet, n'a-t-il pas remarqué que l'administration d'acétate d'ammonium favorisait l'excrétion d'acide hippurique chez un Lapin ayant ingéré du benzoate de sodium ?

Ainsi, cette excrétion accrue de l'acide hippurique dans l'intoxication phosphorée viendrait à l'appui de nos remarques, précédemment formulées, qu'un régime riche en azote est favorable à la production de cet acide.

En résumé, nous avons pu constater, par nos expériences sur le Rat et le Lapin, que, dans l'intoxication phosphorée :

1° l'élimination journalière des acides organiques totaux, n'est pas sensiblement modifiée;

2° l'excrétion de l'acide lactique est en légère augmentation;

3° l'excrétion de l'acide hippurique augmente (chez le Lapin, seulement).

Ces faits nous paraissent la conséquence d'une insuffisance des principales fonctions du foie : *a)* insuffisance de la

fonction de resynthèse de l'acide lactique en glycogène, que traduit l'hyperlactacidurie ; *b)* insuffisance de la fonction aminoacidolytique, qui a pour effets :

1) l'exagération de l'aminoacidurie;

2) la diminution, sinon la suppression totale, d'une source importante d'acides organiques (les acides aminés); ce qui explique la non augmentation de l'excrétion journalière des acides organiques totaux;

3) l'accumulation, dans le sang, d'acides aminés, dont certains sont favorables à la production d'acide hippurique.

CHAPITRE IV

L'ORGANOACIDURIE DANS L'INTOXICATION URANIQUE

L'intérêt qui s'attache à l'étude des troubles qui se manifestent au cours de l'intoxication uranique est prouvé par le nombre considérable de travaux publiés sur cette question.

Le nitrate d'uranyle est, principalement, un poison du rein, et les néphrites qu'il provoque présentent certaines analogies avec celles qu'il est permis d'observer en clinique. Il produit aussi des altérations profondes du métabolisme et son action intéresse, par là, le physiologiste comme le clinicien. Si l'on ajoute que le nitrate d'uranyle est un toxique très maniable et permet de déterminer des troubles chroniques (Mauriac) aussi bien que des troubles aigus, on comprend que, depuis que Leconte [86] a signalé ses effets sur le rein et l'organisme entier (1854), les travaux à son sujet se soient accumulés. Il est impossible de les résumer tous et nous préférons renvoyer le lecteur à trois publications, dont l'ensemble constitue une revue très complète de la question, par Mac Nider [102], Mauriac [94], Traissac [129]. Nous nous contenterons de souligner les principales acquisitions faites jusqu'à présent.

Le nitrate d'uranyle provoque des lésions rénales, décelables à l'examen microscopique, et des troubles du métabolisme qui se traduisent par l'apparition d'un syndrome sanguin et d'un syndrome urinaire.

1° *Le syndrome sanguin.* — Il est principalement constitué par une hyperazotémie et par un trouble de l'équilibre acide-

base, mais on observe aussi des variations de la glycémie.

L'élévation de l'azote non protéique du sang a été constatée par Mac Nider [103], Nuzum et Rotschild [104], Garnier, Schullmann et Marek [45], Mauriac et Traissac. Les variations de l'urée et la créatinine ont été spécialement étudiées.

Les modifications de l'équilibre acide-base du sang entrent dans le cadre, défini par Van Slyke, de l'alcalipénie non compensée (voir *La réserve alcaline*, par H. Delaunay) [26], c'est-à-dire qu'elles se manifestent par une chute du pH sanguin et de la R.A. Elles ont été observées par Mac Nider [101], Goto [53], Hendrix et Bodansky [61] Garnier et Marek [46] [47], Prybil [111] et L. Brull [14] et [15] et peuvent être combattues par administration de carbonate acide de sodium (Mac Nider [101], Binet [7]). Elles autorisent à penser à une acidose non volatile.

On admet qu'au cours de la crise néphritique, la glycémie subit peu de changements. Mais Garnier et Marek ont montré récemment (1931) que l'animal, dans sa période agonique est en état d'hypoglycémie, ce qui paraît confirmé par les phénomènes convulsifs observés dans les dernières heures. Hendrix et Bodanski [61], d'autre part, ont observé qu'il en était ainsi dans des expériences de courte durée; mais que, si celles-ci étaient prolongées assez longtemps, c'était de l'hyperglycémie qui apparaissait.

2° *Syndrome urinaire.* — Les éléments les plus frappants du syndrome urinaire : polyurie suivie d'oligurie, albuminurie, glycosurie, sont connus depuis longtemps.

Les modifications de la diurèse ont été signalées, en 1889, par Chittenden et Lambert [17] et précisées, depuis, par Mac Nider [99]. Celui-ci a distingué un stade polyurique auquel succède un stade oligurique et parfois même anurique.

Mac Nider a indiqué, en 1914, [100] que l'albumine apparaît précocement dans l'urine du Chien néphrétique et en plus grande quantité chez les animaux adultes.

La glycosurie uranique, observée pour la première fois par Leconte, possède le caractère spécial d'apparaître sans

être accompagnée forcément d'hyperglycémie et est attribuée pour cette raison à un abaissement du seuil rénal du glucose. L'origine exclusivement rénale de la glycosurie uranique a été démontrée par L. Brull et Fanielle [13] dans leurs belles expériences de circulation croisée avec reins au cou : un rein normal placé sur le trajet de la jugulaire d'un animal néphrétique secrète une urine exempte de glucose; au contraire, le glucose apparaît dans l'urine secrétée par un rein néphrétique au cou d'un animal sain. Il ne peut donc s'agir d'un phénomène humoral.

Ce n'est que plus récemment qu'ont été signalées les modifications de l'excrétion azotée et de l'excrétion des acides organiques.

Beaucoup d'auteurs, (Mauriac et Traissac) [92], Mlle Pipat [110], Prybil [111] ont observé chez le Lapin une élévation du rapport de Derrien ou du rapport de Maillard. Cette élévation est liée à une diminution de l'azote uréique sur laquelle tous les auteurs sont d'accord et à une augmentation de la somme [azote ammoniacal + azote aminé]. Chez le Lapin, Nuzum et Rotschild, Prybil, Mlle Pipat ont observé une hyperammoniurie très nette. Chez le Chien, par contre, Hendrix et Bodansky et L. Brull et Ch. Roersch ont constaté une hypoammoniurie et ces derniers auteurs en ont conclu à une baisse du pouvoir ammoniosécrétoire du rein. Mlle Pipat a signalé, en outre, que, chez le Lapin, l'hyperammoniurie s'accompagne d'une forte excrétion d'azote aminé.

L'augmentation de l'organoacidurie semble aujourd'hui admise. Elle a été observée chez le Chien comme chez le Lapin. Nuzum et Rotschild [104] ont vu passer l'acidité organique de 90, chiffre normal, à 426 degrés dans l'urine du Lapin intoxiqué. Hendrix et Bodansky, chez le Chien maintenu à jeun, ont observé les différences suivantes, à la suite d'une injection de 6 mgr de nitrate d'uranyle par kilog:

Chien N°	A. O. T.
23	156 à 757 cm³ N/10 p. 24 h.
24	101,6 à 639 » »
25	75,6 à 582 » »

Tout récemment (1934) L. Brull [15] a donné, pour le Chien normal, au régime carné : 443 cm³ N/10 comme chiffre moyen d'A.O.T. par 24 h. et 671,0 après intoxication à l'uranium.

L'hyperorganoacidurie uranique semble donc bien établie. En réalité, un doute pouvait encore subsister. Les acides organiques ont été dosés, dans toutes les recherches déjà citées, par la méthode de Van Slyke et Palmer, méthode qui a été l'objet de critiques (voir Chapitre I). Il ne semble pas que les corrections nécessaires aient été faites par les auteurs, et il faut aussi avoir présent à l'esprit que les urines des animaux intoxiqués peuvent renfermer, comme l'a indiqué Greenwald pour l'urine de pneumoniques, des substances de nature indéterminée qui sont dosées au même titre que les acides organiques par la méthode de Van Slyke et Palmer.

Ainsi, deux questions se posaient : 1° l'emploi d'une méthode de dosage des acides organiques fondée sur un principe différent, nous amènerait-il à constater aussi une élévation de l'organoacidurie?

2° dans ce cas quels étaient les acides responsables de cette élévation?

C'est pour répondre à ces deux questions que nous avons déterminé une néphrite chez le Chien, le Lapin et le Rat, et que nous avons dosé dans leur urine tous les éléments que nous avions dosés en régime normal.

Intoxication. 1° *Rat.*

Les deux paires de Rats R III et R IV ont reçu, dans une première expérience, par kilog de poids corporel, 3 mgr d'azotate d'uranyle (en solution à 0 gr. 50 pour 1000 cm³); les urines des 6 jours qui ont suivi l'injection ont été analysées.

Les animaux ayant survécu, ils ont reçu, après quinze jours de repos au régime mixte, une nouvelle dose de 3 mgr de nitrate d'uranyle par kilog. Les urines des 4 jours suivants ont été analysées.

Pendant toute la durée de l'intoxication, le régime pain - lait, leur a été donné.

2° *Lapin.*

Première expérience. — Le Lapin L II (2 kilogs 500) a reçu une injection sous-cutanée de 5 mgr, par kilog, de nitrate d'uranyle (en solution à 5 gr pour 1000 cm^3). Il a été nourri avec des carottes.

L'animal a présenté de l'anurie dès le 2e jour, a refusé toute nourriture et est mort le 3e jour. Les urines des 3 jours ont été analysées. A l'autopsie le foie et le rein étaient, en apparence, normaux; la vessie était vide.

Deuxième expérience. — Le Lapin L IV (3 kgs) a reçu 3 mgr, par kilog, de nitrate d'urane (en solution à 5 pour 1000). Il a été nourri avec des choux et des carottes, L'animal a survécu. L'urine des dix jours qui ont suivi l'injection a été analysée.

3° *Chien.*

Un chien mâle, de 7 kilogs, en bon état, a reçu 6 mgr de nitrate d'uranyle par kilog, en injection sous-cutanée. Il a reçu, comme nourriture, un mélange de pommes de terre, de pain et de lait. A partir du 3e jour, il a refusé ces aliments mais il a accepté de la viande crue, qu'il a vomie, d'ailleurs, presque aussitôt. Il a maigri rapidement et, à sa mort qui est survenue le 5e jour, il ne pesait plus que 6 kilogs. L'urine des 4 premiers jours de l'intoxication a été analysée. L'urine du 5e jour a été divisée en 2 parties qui ont fait l'objet, chacune, d'une analyse complète. Cette séparation était justifiée par l'aspect très différent des deux urines : l'une, que nous avons appelée l'urine de jour parce qu'elle a été recueillie entre 8 heures du matin et 8 heures du soir, était de couleur claire, relativement limpide et se rapprochait manifestement, par ses caractères, de l'urine de la veille. L'autre, que nous appelons urine de la nuit parce que nous l'avons récoltée le lendemain matin à 8 heures, quand l'animal était déjà mort, était très trouble, très foncée, et très dense. Nous avons totalisé les valeurs obtenues dans les deux analyses pour avoir les chiffres des 24 heures et ce

total est intervenu pour l'établissement des moyennes générales.

Les résultats analytiques ont été rassemblés dans les tableaux VII, VIII, et IX. Ils sont exprimés dans les mêmes unités que précédemment. (Voir ces tableaux *in fine*.)

Examen des résultats analytiques

L'examen des trois tableaux précédents révèle que, chez toutes les espèces étudiées, l'intoxication uranique a produit des effets analogues : modification de la diurèse, changement profond dans la répartition des acides organiques et des constituants azotés, élévation de l'organoacidurie, albuminurie, et glycosurie. Dans certains cas seulement, nous avons noté de l'acétonurie.

1° *Modification de la diurèse.* — Sauf dans l'expérience qui a été faite sur le Lapin L II, et qui paraît avoir été trop brutale, dans tous les cas, le stade polyurique et le stade oligurique décrits par Mac Nider se sont succédés dans l'ordre indiqué par cet auteur.

2° *Variations du pH.* — Le pH s'est abaissé dans toutes les expériences faites sur le Lapin et sur le Chien mais l'abaissement n'est pas très considérable. Chez le Rat, le pH n'a pas varié.

3° *Variations des acides organiques.* — Nous avons rapproché dans le tableau X les moyennes obtenues, chez les trois espèces étudiées, dans les différentes expériences d'intoxication et au régime qui leur a été imposé.

L'examen de ce tableau permet de se rendre compte qu'il y a, chez toutes les espèces, une augmentation des acides organiques excrétés et principalement de l'acide lactique, alors que l'acide hippurique diminue.

A) *Augmentation des acides organiques totaux.* — Bien que les rapports C/N et AOT/NHyp soient en augmentation, il est difficile de leur donner le sens d'une augmentation des acides organiques. La valeur élevée du premier n'est due qu'en partie à l'élévation du carbone des acides organiques. Elle a aussi pour cause l'excrétion d'autres corps

inoxydés tels que le glucose ou l'albumine. L'élévation du second rapport tient autant, si non plus, à l'abaissement de l'excrétion uréique que décèle la diminution du rapport azoturique, qu'à l'augmentation de l'organoacidurie.

Mais l'examen de l'élimination par 24 h. ne laisse aucun doute sur l'augmentation des acides organiques dans l'unité de temps. La polyurie est en partie responsable de cet accroissement, car le chiffre des acides organiques totaux augmente avec la diurèse. Mais ce n'est pas le seul facteur en jeu. L. Brull qui a dosé chez le Chien néphrétique les bases totales et les acides totaux de l'urine a observé une augmentation des acides minéraux et des acides organiques par rapport aux bases, que la polyurie n'explique pas. Il faut donc admettre qu'il y a surproduction d'acides organiques au cours de l'intoxication uranique. Cependant, cette augmentation ne nous paraît pas être aussi considérable qu'on l'admet en général. D'après L. Brull (15) l'augmentation des A. O. n'est que de 52 pour 100. Mais les chiffres fournis par Nuzum et Rotschild pour les Lapins qui ont succombé à la suite d'une seule injection, indiquent une excrétion d'acides organiques presque quintuplée. Pour le Chien, Hendrix et Bodansky signalent un chiffre 6,28 fois supérieur, dans l'intoxication, à ce qu'il était au début de l'expérience.

Nous n'avons jamais rencontré pareille augmentation. En prenant comme terme de comparaison le chiffre moyen d'acides organiques en régime normal et le chiffre le plus fort au cours de l'intoxication, nous trouvons un quotient de 2,2 pour le Lapin L IV; de 1,9 pour le Rat R III (2e expérience); de 2,9 pour le Chien. Nous n'avons jamais atteint le triple de l'élimination moyenne normale.

Mais il n'en est pas moins certain que l'organoacidurie s'élève dans l'intoxication uranique. Ainsi se trouvent confirmées les observations des auteurs.

La question qui se pose maintenant est de savoir si tous les acides organiques participent également à l'accroissement de l'organoacidurie.

L'examen des tableaux VII, VIII, IX, et X permet de répondre négativement.

B) *Variations des acides organiques volatils.* — Suivant l'espèce considérée, les acides organiques volatils augmentent fortement ou légèrement , ou diminuent dans l'intoxication uranique. Chez le Chien, le rapport AOV/AOT passe de 44,7 (régime normal) à 26,5 en moyenne (après intoxication). Il double presque chez le Rat; il passe de 15,5 à 17,0 chez le Lapin.

Ces différences de comportement ne nous semblent pas susceptibles d'être interprétées actuellement.

C) *Variations de l'acide hippurique.* — Nous avons observé, dans toutes nos expériences, une diminution très notable de l'acide hippurique excrété. La proportion tombe à 2 p. 100 des acides organiques totaux chez le Rat; au-dessous de 1 p. 100 chez le Lapin et chez le Chien. Cette diminution est surtout sensible chez le Lapin, car le régime végétal auquel il a été soumis pendant l'expérience de l'intoxication favorise la production de l'acide hippurique.

Il y a longtemps que l'on sait que l'élimination de l'acide hippurique est diminuée dans la néphrite. Jaarsfeld et Stokwis [66] ont signalé le fait dès 1879 et Kronecker [77] a affirmé, en 1883, que toute lésion du rein entrave l'excrétion de l'acide hippurique. Certains auteurs ont même songé à faire de la synthèse hippurique une épreuve d'investigation des fonctions rénales : (Kingsbury [73], [74] et [75], Violle [132], Bignani [6]).

Le résultat que nous avons obtenu pouvait donc être prévu. Quelle est sa signification? La diminution observée est-elle due à une insuffisance du pouvoir de synthèse des organes formateurs d'acide hippurique ou à une impuissance du rein a excréter ce corps?

Il semble bien, d'après certaines expériences de Kingsbury et Bell [72], de Snapper et Grunbaüm [125] qu'un rein, même lésé, soit encore capable d'effectuer la synthèse de l'acide hippurique et que, par conséquent, la diminution du taux de l'acide hippurique urinaire, observée dans les néphrites, soit due à une baisse de la fonction d'excrétion.

L'analyse du sang nous eut apporté une indication à ce sujet. N'ayant pas déterminé le taux de l'acide hippurique sanguin nous nous garderons de conclure.

D) *Variations de l'acide lactique.* — Nos résultats sont très nets : l'excrétion de l'acide lactique augmente constamment dans la néphrite aiguë à l'urane. Cette augmentation est plus forte chez le Chien que chez le Lapin et le Rat. Mais ces derniers n'ont reçu que 3 mgr de nitrate d'uranyle par kilog alors que le premier en a reçu le double.

L'hyperlactacidurie commence dès le premier jour et se maintient à un niveau élevé pendant longtemps. Au dixième jour de l'intoxication, chez le Lapin L IV, l'acide lactique représentait encore 9,4 p. 100 des acides présents au lieu de 3,5 à l'état normal.

A notre connaissance, cette hyperlactacidurie uranique est un trouble qui n'a pas encore été signalé. Mais avant de conclure à une lactacidurie véritable, il y a lieu d'examiner les causes d'erreur possibles.

Les substances susceptibles de fausser les résultats sont :

1° Les matières protéiques et d'autres substances azotées;

2° Le glucose et les acides - alcool;

3° Les corps cétoniques.

Tous ces corps sont présents dans l'urine des animaux intoxiqués. Mais les matières azotées ont été éliminées par la défécation au réactif phosphotungstique et les substances ternaires ont été précipitées par la défécation chaux-cuivre. Le taux de la glycosurie que nous avons observé chez le Rat n'a pas été évalué mais, chez le Lapin et chez le Chien, il a atteint les chiffres suivants :

Glucose en gr. par litre

	Lapin IV	Chien
1er jour		3,4
2e »	6	4,9
3e »	14	3,5
4e »	15	2,9
5e »	9,8	
6e »	6,1	

La concentration maxima observée fut donc de 15 grammes par litre. Nous nous sommes assuré, en opérant sur une solution à 15 grammes par litre de glucose dans l'urine que la défécation chaux-cuivre, faite dans les conditions que nous avons décrites, était réellement efficace. Le filtrat ne présentait pas la réaction de Molisch.

Les corps cétoniques ont été signalés, dans l'urine de Chien intoxiqué à l'uranium, par Mac Nider et par Hendrix et Bodansky [61]. Ils ont été retrouvés dans l'urine du Lapin néphrétique par Nuzum et Rotschild [104]. Nous les avons rencontrés nous-mêmes dans nos expériences d'intoxication chez le Lapin et chez le Rat, mais non chez le Chien.

Ces corps sont une cause d'erreur parce qu'ils donnent, dans les conditions du dosage, des substances capables de se lier au sulfite acide et titrables à l'iode. Dans nos expériences, cependant, cette cause d'erreur n'a pas une grande importance pour les raisons suivantes : *a*) L'ébullition de quelques minutes, précédant l'oxydation permanganique élimine l'acétone préformée et l'acide diacétique. Il ne reste donc en cause que l'acide β-oxybutyrique.

b) Nous avons dosé l'acétone provenant de ces trois corps lorsqu'ils étaient présents. L'acétone se comportant vis-à-vis du sulfite acide de sodium comme l'acétaldéhyde provenant de l'acide lactique, nous avons exprimé les résultats trouvés en cm^3 de liqueur N/10 d'acide lactique par 24 h.

Lapin L IV

	Acétone	Ac. β-oxybutyrique
1er jour	0,0	
2e »	0,0	
3e »	0,54	1,3
4e »	1,09	3,47
5e »	traces	traces
6e »	traces	traces

Ces chiffres très faibles s'accordent avec les remarques des auteurs précédemment cités. Nuzum et Rotschild ont observé que des « traces d'acétone et d'acide diacétique furent trouvées par eux chez deux Lapins seulement »

après des injections de 2 à 4 mgr de nitrate d'uranyle; qu'après injection de doses plus fortes, « les corps cétoniques étaient régulièrement présents, depuis des traces seulement, jusqu'à trois fois plus; une fois cependant l'acide carbonique du sang étant descendu à 25 ou 33 p. 100 et la réserve alcaline à 7,6, il n'apparut pas trace d'acétone ou d'acide diacétique ». Et les auteurs ajoutent : « Ceci n'est pas en accord avec la conviction de Mac Nider que la toxicité de l'urane dépend de son aptitude à produire des acides organiques et des corps cétoniques ». Hendrix et Bodansky n'ont trouvé dans l'urine des Chiens intoxiqués, malgré le jeûne qui leur a été imposé, que des traces de corps cétoniques.

La plus forte élimination d'acide β-oxybutyrique trouvée par nous représente 5,4 p. 100 des acides organiques totaux.

c) Nous n'avons, cependant, pas fait subir de correction au chiffre de l'acide lactique car Clausen [18] a démontré que, dans les conditions du dosage, l'acide β-oxybutyrique ne produisait que de faibles traces de corps susceptibles de se lier au sulfite acide et Friedmann, Cotonio, Shaffer ont chiffré cette quantité à 1 p. 100 de la quantité théorique que donnerait un même poids d'acide lactique.

En définitive, il n'y a donc de ce côté aucune cause importante d'erreur.

Nous ne pensons pas non plus à une fermentation lactique du glucose dans l'urine, car les urines ont été recueillies sous une épaisse couche de toluène et certaines d'entre elles ont été analysées le jour même de leur émission.

Il s'agit donc bien d'une hyperlactacidurie réelle dont il reste à rechercher la cause.

Cette hyperlactacidurie paraît être le signe d'une atteinte hépatique : le foie, organe de synthèse de l'acide lactique en glucose et en glycogène, perd ce pouvoir, au moins en partie, au cours de l'intoxication uranique. On sait actuellement que l'uranium n'est pas un poison exclusivement rénal mais un poison qui lèse aussi le foie et produit une sorte d'hépato-néphrite. Mauriac et Traissac [129] ont apporté à l'appui de cette opinion les faits suivants :

1° Elévation du rapport de Maillard;

2° Utilisation diminuée du glucose.

L'hyperlactacidurie nous paraît être un argument de plus à la thèse de l'hépatonéphrite uranique. Dans le même ordre d'idée nous rappellerons la constatation d'altérations de la cellule hépatique (Mac Nider, Nuzum et Rotschild, Traissac) et, mieux encore, les troubles des échanges azotés qui se produisent au cours de l'intoxication uranique, en particulier l'hyperaminoacidurie.

4° *Variations de l'élimination azotée*

A) *N(NH³)*. — Les dosages de l'azote ammoniacal effectués par de nombreux auteurs, sur le Chien et sur le Lapin, ont donné des résultats en apparence contradictoires.

D'après Hendrix et Bodansky [61] et L. Brull [14], chez le Chien, l'azote ammoniacal excrété diminue au cours de l'intoxication à l'uranium, alors que chez le Lapin, Nuzum et Rotschild, Prybil [111], Mlle Pipat ont observé, au contraire, une hyperammoniurie.

L'examen de nos résultats, a révélé chez le Chien, le Lapin et le Rat, un comportement, vis à vis de l'excrétion ammoniacale, au cours de la néphrite uranique, variable selon l'espèce considérée. Chez le Rat, cette excrétion ne subit pas de changements appréciables; chez le Lapin, il y a bien hyperammoniurie et chez le Chien, hypoammoniurie.

Il n'y a donc pas lieu de considérer comme contradictoires les données antérieurement acquises.

B) *N(NH²)*. — Mlle Pipat a montré que le coefficient aminé N(NH²)/NT était en forte augmentation chez le Lapin néphrétique.

Nos recherches nous conduisent à étendre au Rat et au Chien les constatations faites par Mlle Pipat chez le Lapin. Nous avons constaté, chez ces trois animaux, une aminoacidurie intense qui nous semble bien avoir pour cause une insuffisance hépatique grave. Il est vrai qu'à la suite des travaux de Krebs, le foie n'est plus considéré comme le seul organe de désamination, mais il n'en reste pas moins exact que, par sa masse, cet organe demeure le principal

agent de ce travail. L'étude du taux des acides aminés dans le sang pourrait donner des renseignements intéressants sur l'origine des acides aminés excrétés, mais cette étude n'a pas été faite.

C) *N uréique.* — Si l'on conservait quelques doutes sur la déficience du foie, la diminution de l'uréogénèse serait de nature à les enlever. Chez toutes les espèces étudiées, le rapport azoturique est fortement abaissé.

5° *Le rapport C/N*

Le rapport C/N s'élève dans tous les cas d'intoxication à l'uranium et cette élévation témoigne de l'insuffisance des oxydations.

En résumé, l'étude de l'urine du Chien, du Lapin et du Rat intoxiqués à l'uranium nous a permis :

1° de constater des troubles du métabolisme azoté qui ont été antérieurement observés et de préciser la nature de ces troubles;

2° de confirmer l'élévation de l'organoacidurie, élévation réelle, mais moindre que celle qui a été admise par les auteurs;

3° d'établir la nature de l'acidose uranique qui n'est pas une cétose, mais essentiellement une acidose lactique;

4° de constater une diminution de l'excrétion de l'acide hippurique;

5° de signaler le comportement différent des espèces vis-à-vis de l'excrétion de l'azote ammoniacal et des acides organiques volatils.

CONCLUSIONS

Nos recherches ont eu pour objet :

1° *de déterminer le mode de répartition des acides organiques* présents dans l'urine normale de divers mammifères (Chien, Lapin, Rat), et de suivre les variations quantitatives de l'organoacidurie en fonction des variations du régime;

2° *de préciser, chez les mêmes animaux, la nature des troubles éventuels de l'excrétion urinaire des acides organiques* au cours de diverses intoxications : a) *intoxication phosphorée*, qui crée une insuffisance hépatique; b) *intoxication uranique*, qui provoque une hépatonéphrite.

Nous avons, dans ce but :

1° *déterminé les valeurs de l'excrétion journalière* des acides organiques totaux éthéro-solubles (A.O.T.), des acides organiques volatils (A.O.V.), de l'acide lactique (A.L.), de l'acide hippurique (A.H.); ces valeurs ont été exprimées en cm^3 de liqueur N/10 par 24 heures;

2° *établi le mode de répartition* des acides organiques volatils, de l'acide lactique et de l'acide hippurique, en rapportant leurs valeurs à 100 parties d'acides organiques totaux éthéro-solubles.

Pour faciliter l'interprétation des phénomènes observés, nous avons :

1° *dosé les principaux déchets azotés* : azote total, (NT), azote hypobromite (N Hyp), azote formol total (NFT), azote ammoniacal $N(NH^3)$, azote aminé $N(NH^2)$, azote uréique (NU); les résultats ont été exprimés *a)* en mgr d'N par 24 heures, *b)* en pour 100 de l'azote total;

2° *déterminé les valeurs des rapports* C/N, AOT/NHyp, NFT/NHyp. et du pH.

Les techniques utilisées ont été décrites au chapitre I.

I. — Influence du régime

L'influence du régime se manifeste :

1° *par la constance relative de la répartition des acides organiques*, chez une même espèce au cours d'un même régime, malgré les variations quantitatives de la nourriture ingérée;

2° *par les modifications que subit la répartition des acides organiques* sous l'influence des changements de régime. Ces modifications paraissent dépendre a) *pour les acides organiques totaux* : de la diurèse; les régimes favorisant la diurèse augmentent l'excrétion, absolue et relative, des acides organiques ; b) *pour les acides organiques volatils* : de la diurèse et, peut-être, de la richesse en glucides de l'alimentation; c) *pour l'acide hippurique* : de la richesse en azote de l'alimentation.

L'excrétion de l'acide lactique paraît indépendante, dans une large mesure, du régime alimentaire.

D'une espèce à l'autre, au cours d'un même régime, on observe des différences de répartition : le Chien, notamment, paraît présenter une aptitude particulière à l'excrétion des acides organiques volatils.

II. — Intoxications

L'étude de l'excrétion urinaire des acides organiques au cours des intoxications phosphorée et uranique nous a conduit aux constatations suivantes :

1° *dans l'intoxication phosphorée (Lapin et Rat)* :

a) *il n'y a pas augmentation de la totalité des acides organiques* éthéro-solubles éliminés dans les 24 heures;

b) *le mode de répartition des acides organiques est modifié* au profit de l'acide lactique qui augmente dans tous les cas. L'acide hippurique n'est en augmentation que chez le Lapin; les acides organiques volatils, chez le Rat seulement.

2° *dans l'intoxication uranique (Chien, Lapin et Rat)* :

a) *il y a bien excrétion accrue des acides organiques*, comme l'ont indiqué plusieurs auteurs, mais cet accroissement est moindre qu'on ne l'admet en général;

b) *la répartition des acides organiques* est profondément changée :

l'acide hippurique est en très forte diminution;

l'acide lactique est en très forte augmentation et se trouve être le principal responsable de l'élévation de l'organoacidurie.

Nous avons lié :

1° *la non augmentation des acides organiques totaux* dans l'intoxication phosphorée, à l'aminoacidurie extraordinairement intense constatée, d'ailleurs, avant nous, par d'autres auteurs (Desqueyroux) au cours de cette intoxication.

2° *la lactacidurie anormale* qui s'observe dans les deux sortes d'intoxication, à une insuffisance hépatique attestée par les troubles des échanges azotés (diminution de l'excrétion uréique, hyperaminoacidurie).

Incidemment, au cours de nos expériences, nous avons pu constater que le nitrate d'uranyle provoque une diminution de l'excrétion ammoniacale chez le Chien et une augmentation chez le Lapin, alors que, chez le Rat, il ne modifie pas cette excrétion. Les diverses espèces manifestent donc, au point de vue de la production de l'ammoniac dans l'intoxication uranique, des réactions très différentes.

Vu : *Le Doyen,*

PIERRE MAURIAC

Vu, bon a imprimer :
Le Président,

H. DELAUNAY

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 29 décembre 1934.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER

BIBLIOGRAPHIE

1 Abderhalden (E.) et Bergelle. — *Z. f. Phys. Ch.*, 1903, 39.
2 Abderhalden (E.) et Wertheimer (E.). — *Arch. E. Path. u. Ph.*, 1924, 206, 460.
3 Aubel (E.). — *Association des Physiologistes*, VII[e] réunion, 1933.
4 Baumann. — *Z. f. Phys. Ch.*, 10, 123.
5 Von Beznak. — *Bioch. Z.*, 1929, 205, 409.
6 Bignani (G.). — *Arch. di Pat. e Clin. Med.*, 1924, 3 décembre.
7 Binet (L.) et Marek (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 116, 911.
8 Boas. — *Deut. Med. Woch.*, 1893, 19, 940.
9 Bollmann (J. C.), a. Mann, F. C. Am. — *J. of Physiol.*, 1932, 101, 12.
10 Boussingault. — *Ann. Ch. et Phys.*, 1845, 15, 97.
11 Brakefield (J. L.) and Schmidt (C. L. A.). — *J. Biol. Ch.*, 1926, 67, 523.
12 Brouwer (E.). — *Bioch. J.*, 1926, 20, 105.
13 Brull (L.) et Fanielle (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 108, 1163.
14 Brull (L.) et Roersch (Ch.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, 1356.
15 Brull (L.), Roersch (Ch.) et Lambert (J.). — *C. R. Soc. Biol.* 1934, 115, 183,
16 Brull (L.) et Roersch (Ch.). — *Soc. Biol. C. R.*, 1934, 117, 79 et 81.
17 Chittenden et Lambert. — *Z. f. Biol.*, 1889, 25, 513.
18 Clausen (S. W.). — *J. Biol. Ch.*, 1922, 52, 263.
19 Clausen (S. W.). — *Arch. Int. Med.*, 1925, 35, 571.
20 Cohn (R.). — *Arch. E. f. Path. u. Ph.*, 1905, 53, 435.
21 Delaunay (H.). — *Thèse Doct. ès-Sc.*, Paris, 1927-28.
22 — *Thèse Doct. Méd.*, Bordeaux, 1910.
23 — *Biol. Méd.*, 1911, n° 2.
24 — *Biol. Méd.*, 1911, n° 9.
25 — *Biol. Méd.*, 1928, n° 9.
25[bis] — *Biol. Méd.*, 1934, — 24 — n° 7
26 — *Biol. Méd.*, 1930, n° 8.
27 Delprat (G. D.) et Whipple (G. H.). — *J. Biol. Ch.*, 1921, 49, 229.
28 Denigès (G.). — *Thèse Doct. Méd.*, Bordeaux, 1884.
29 Denigès (G.), Chelle (L.) et Labat (A.). — *Précis de Chim. Anal., édit.* 1930, tome II, 89.
30 Desgres (A.) et Polonowski. — *C. R. Ac. Sc.*, 1920, 170, 1008.
31 Desqueyroux (J.). — *Rev. de Méd.*, 1922, 39, 616.

32 Emden (G.). — *Arch. Int. Phys.*, 1904, 1905, t. II, 7.
33 Engfeld.— D'après Leitfaden f. Bioch. Mikromethoden. *Russynski P.*, Berlin, 1926.
34 Fiske (Ch. H.) et Karsner (H.). — *J. Biol. Ch.*, 1914, 18.
35 Folin (O.) et Berglund (H.). — *J. Biol. Ch.*, 1922, 51, 209.
36 Folin (O.) et Bell (R. D.). — *J. Biol. Ch.*, 1917, 29, 329.
37 Frank et Isaac. — *Arch. E. Path., u. Ph.*, 1911, 64, 274.
38 Frémy. — *Encyclopédie chimique*, 1896, 9, 823.
39 Friedmann et Tachau. — *Bioch. Z.*, 1911, 35, 88.
40 Friedmann, Cotonio, Shaffer. — *J. Biol. Ch.*, 1927, 73, 335.
41 Friedmann et Kendal. — *J. Biol. Ch.*, 1929, 82, 23.
42 Friedmann et Graeser. — *J. Biol. Ch.*, 1933, 100, 291.
43 Furth (O. V.) et Charnass. — *Bioch. Z.*, 1910, 26, 199.
44 Furth (O. V.). — *Bioch. Z.*, 1914, 64, 141.
45 Garnier (M.), Schulmann (E.) et Marek (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 98, 285.
46 Garnier (M.) et Marek (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 103, 1077.
47 Garnier (M.) et Marek (J.).—*C. R. Soc. Biol.*, 1931, 107, 938.
48 Gautrelet (E. et J.) — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, 68, 691.
49 Givens (M. H.) et Mendel (L. B.). — *J. Biol. Ch.*, 1917, 31, 421.
50 Goiffon (R.) et Nepveux. — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, 86, 1132.
51 — — *Arch. des Mal. de l'App. dig.*, 1923, 13, 869.
52 Goiffon (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 106, 1223.
53 Goto (K.). — *J. Exp. Med.*, 1917, 25, 693.
54 Greenwald (I.). — *J. Biol. Ch.*, 1930, 85, 447.
55 et 56 Griffith (W. H.). — *J. Biol. Ch.*, 1923, 57, 1 et 697.
57 — *J. Biol. Ch.*, 1924, 64, 401.
58 — *J. Biol. Ch.*, 1926, 69, 197.
59 Grimbert et Morel. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, 72, 179.
60 Hahn (P. H.). — *J. Biol. Ch.*, 1933, 101, 29.
61 Hendrix (B. M.) et Bodansky (M.). — The relation of acidosis and hyperglycemia to the excretion of acids, bases and sugar in uranium nephritis. *J. Biol. Ch.*, 1924, 60, 657.
62 Henriques (V.) et Sorensen (S. P. L.). — *Z. f. Phys. Ch.*, 1909, 63, 27.
63 Hirz (O.). — *Thèse Doct. Méd.*, Marburg, 1911-1912.
64 Hugounenq (L.) et Morel (A.). — *B. Soc. Ch.*, 1907, 154.
65 Ignatowski (A.). — *Arch. de Méd. Exp. et d'Anat. Path.*, 1908, p. 1 d'après *Biol. Méd.*, 1908, nº 9, p. 373.
66 Jaarsfeld et Stokvis. — *Arch. E. Path. Ph.*, 1879, 10, 268.
67 Jacoby (M.). — *Z. f. Phys. Ch.*, 1900, 30, 174.
68 Jean (M.). — *Thèse Doct. Pharm.*, Bordeaux, 1931, p. 63.
69 Justin-Besançon (L.). — Les fonctions du rein. 1930.

70 KAPELLER-ADLER (R.) et LAUDA (E.). — Uber atherlosiche Saüren im Harn bei verscheidener. *Bioch. Z.*, 1933, 258, 429.
71 KAUFFMANN, COSLA (O.) et ROCHE. — *J. Arch. des Mal. de l'App. dig.*, 1929, 19, 718.
72 KINGSBURY (P. B.) et BELL (E. I.). — *J. Biol. Ch.*, 1915, 20, 73.
73 KINGSBURY (F. B.) et SWANSON. — *J. Biol. Ch.*, 1921, 46, 4.
74 — — *Arch. Int. Méd.*, 1921, 28, 220.
75 — — *Arch. Int. Méd.*, 1923, 32, 175.
76 KOTAKE. — *Z. f. Phys. Ch.*, 1922, 122, 241.
77 KRONEKER. — *Arch. E. Path. Ph.*, 1883, 16, 344.
78 LABBÉ (M.) et NEPVEUX (F.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, 87, 446.
79 LACKNER (Q.), LEVINSON (A.) et MORSE (W.). — *Bioch. J.*, 1918, 12, 185.
80 — — — *J. Bioch. Ch.*, 1918, 33, 16.
81 LAFARGUE (J. M.). — *Thèse, Doct. Pharm.*, Bordeaux, 1932.
82 — Les acides organiques de l'urine humaine. *Biol. Méd.*, 1933, n° 6.
83 LAMBLING (E.). — *Précis de Biochimie*, Masson, 1921, p. 31.
84 — *Précis de Biochimie*, Masson, 1921, p. 354.
85 — *Précis de Biochimie*, Masson, 1921, p. 485.
86 LECONTE. — *Gazette Méd. de Paris*, 1854, 9, 488.
87 LEWIN. — *Z. f. Klin. Med.*, 1901, 42, 371.
88 MAINZER (F.) et JOFFE (A.). — *Bioch. Z.*, 1929, 207, 167.
89 MANDEL (A. R.) et LUSK (G.). — *Am. J. of physiol.*, vol. 16, n° 1, p. 119, d'après *Biol. Med.*, 1906, n° 8, p. 338.
90 MANSFELD (G.). — *Arch. f. d. Ges. Physiol.*, 1909, pp. 129, 46, d'après *Biol. Med.*, 1910, n° 4, p. 157.
91 MARTIN (L.) et PETTIT (A.). — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1913, n° 7, p. 532.
92 MAURIAC (P.) et TRAISSAC (F. J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 97, 81.
93 MAURIAC (P.) et SERVANTIE (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 105, 921.
94 MAURIAC (P.). — *Arch. Int. de Pharmacodynamie et de Thérapie*,. 1930, 39, 345.
95 MOHR. — *Biol. Med.*, 1905, 172.
96 MUNZER. — *D. Arch. f. Klin. Med.*, 1892, 52.
97 MUNZER. — D'après Lambling, *Précis de Biochimie*, p. 486.
98 NEUBAUER (E.). — *Arch. E. Path. Ph.*, 1909, 61 - 387, d'après *J. de Physiol. et de Pathol. générale*, 1910, 12, 114.
99 MAC NIDER (W. de B.). — *J. Med. Res.*, 1912, 26, 79.
100 — *Proc. S. Exp. Biol. a. Med.*, 1914, 11, 159.
101 — *J. Exp. Med.*, 1917, 26, 1.
102 — A review of acute experimental nephritis. *Phys. Rev.*, 1924, 4, 596.
103 — *Arch. Int. Med.*, 1920, 26, 1.

104 Nuzum (F. R.). et Rotschild (L. L.). — Experimental uranium nephritis. A chemical and pathologie study. *Arch. Int. Med.*, 1923, 31, 394.
105 Parfentjev (I. A.) et Perlzweig (W. A.). — *J. Biol. Ch.*, 1933, 100, 551.
106 Parfentjev (I. A.). — *Proc. S. Exp. Biol. a. Med.*, 1932, 23, 1285.
107 Pasteur - Valléry - Radot. — *C. R. Soc. Biol.*, 1918, 81, 463.
108 Pellerin (G.). — *Guide pratique de l'expert chimiste en denrées alimentaires*, Maloine, 1910.
109 Peter's and Van Slyke. — *Quantitative clinical chemistry*, t. II, p. 645.
110 Pipat (A. R.). — *Thèse Doct. Pharm.*, Bordeaux, 1929.
111 Prybil (E.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 102, 402.
112 Quick (J. A.). — *J. Biol. Ch.*, 1926, 67, 477.
113 Quick (J. A.) et Cooper (M.). — *J. Biol. Ch.*, 1933, 99, 119.
114 Raiziss (G. W.) et Dubin (H.). — *J. Biol. Ch.*, 1915, 21, 331.
115 Salkowski (H. et E.). — *D. Gem. G.*, 1898, 11, 500.
116 — *D. Gem. G.*, 1899, 12, 653.
117 Schultzen et Riesz. — *Ch. Centralb.*, 1867, 678.
118 Schultzen et Riesz. — *Ch. Centralb.*, 1869, 681.
119 — *Charite Ann.*, 1869, 15, 1.
120 Simonds (J. P.). — *Arch. Int. Med.*, 1919, 23, d'après *Press. Méd.*, 15 mai 1919, p. 276.
121 Slovtsoff (B.). — D'après *Biol. Méd.*, 1910, 12, 1020.
122 Van Slyke (D. D.). — *J. Biol. Ch.*, 1917, 32, 455.
123 Van Slyke (D. D.) et Palmer (W. W.). — *J. Biol. Ch.*, 1920, 41, 567.
124 Snapper (I.) et Grunbaum (A.) et Neuberg (J.). — *Bioch. Z.*, 1924, 145, 40.
125 Snapper (I.) et Grunbaum (A.). — *Press. Méd.*, 1926, 4 décembre.
126 Snapper et Laqueur. — *Bioch. Z.*, 1924, 145, 32.
127 Taylor. — *Z. f. Phys. Ch.*, 1902, 34, 528.
128 Terroine (F. F.). Champagne (M.) et Mourot (G.). — *B. S. Ch. Biol.*, 1933, 15.
129 Traissac (J.). — *Thèse, Doct. Méd.*, Bordeaux, 1932.
130 Trimbach (H.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, 708.
131 Turkel. — *Bioch. Z.*, 1909, 20, 431.
132 Violle (P. L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, 82, 1007.
133 Wohlgemuth. — *Z. f. Phys. Ch.*, 1905, 44, 74.
134 — D'après *Biol. Med.*, 1907, p. 214.
135 Widmark (E.) et Jensen-Carlen (K.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, 1, 1185.
136 — *B. S. Ch. Biol.*, 1928, 10, 669.
137 Yovanovitch (A.). — *B. S. Ch. Biol.*, 1925, 7, 663.

TABLEAU I. — RAT. — RÉGIMES NORMAUX.

RÉGIMES		V	pH	AOT	AOV	AL	AH	CT	NT	NFT	NHyp	N(NH³)	N(NH²)	NU	RAPPORTS AOV/AOT	AL/AOT	AH/AOT	ND/AOT	AOT/NHyp	N(NH³)/NT	N(NH²)/NT	NU/NT	NFT/NHyp	C/N
a) choux carottes salade	R^I 1	33	8,4	11,9	1,9	0,35	2,9	137,3	119,2	8,7	99,4	5,4	2,7	94,0	15,9	2,9	24,3	56,9	119,7	4,5	2,2	78,8	8,7	1,1
	R^I 2	31	8,4	12,0	1,8	0,41	3,04	144,1	117,8	8,8	100,7	5,7	3,1	92,0	15,0	3,4	25,4	57,3	119,0	4,8	2,6	78,9	8,7	1,2
	R^{II} 1	36	8,2	11,8	2,1	0,36	3,0	136,8	118,9	8,1	105,8	5,1	3,2	100,7	17,7	3,0	25,3	53,9	111,5	4,3	2,6	84,6	7,6	1,1
	R^{II} 2	38	8,2	11,9	2,3	0,31	2,8	130,2	120,5	8,0	104,5	5,0	3,0	99,5	19,3	2,6	23,5	54,6	113,0	4,1	2,4	82,6	7,6	1,1
	M	34,5	8,3	11,9	2,0	0,36	2,92	137,1	119,1	8,4	102,6	5,3	3,0	97,3	16,8	3,0	25,3	54,9	116,0	4,4	2,5	80,3	8,1	1,1
b) carottes salade	R^I	55	8,4	14,1	2,5	0,55	5,4	176,0	162,8	10,9	132,5	6,3	4,6	121,2	17,7	3,9	38,2	40,2	106	3,8	2,8	74,4	8,2	1,0
	R^{II}	51	8,4	13,7	3,1	0,53	4,0	160,2	150,4	10,7	130,7	8,1	2,6	122,6	13,3	3,8	29,1	43,8	104	5,4	1,7	81,5	8,1	1,0
	M	53	8,4	13,9	2,8	0,54	4,7	168,1	156,6	10,8	131,6	7,2	3,6	121,9	20,1	3,8	33,8	42,3	105	4,5	2,2	77,8	8,2	1,0
c) carottes	R^I	82	8,4	18,9	7,1	0,5	7,1	180,4	188,6	10,0	160,4	9,0	1,0	142,4	37,5	2,6	37,5	20,4	117	4,2	0,53	75,4	6,2	0,95
	R^{II}	62	8,4	15,2	6,2	0,7	4,2	155,8	173,0	7,4	127,6	6,2	1,2	121,4	40,7	4,5	27,6	27,2	119	3,5	0,7	69,9	5,7	0,90
	M	72	8,4	17,0	6,6	0,6	5,6	168,1	180,8	8,7	144,0	7,6	1,1	131,7	38,8	3,5	32,9	24,8	118	4,2	0,61	72,8	6,0	0,92
Pain Lait	R^I 1	26	6,5	11,2	1,8	0,41	0,8	288,8	268,8	19,9	250,2	19,2	0,7	231,6	16,0	3,6	7,1	73,3	44,7	7,1	0,26	85,9	7,9	0,88
	R^I 2	25	6,3	10,3	0,9	0,38	0,82	199,5	247,5	18,7	220,6	18,1	0,6	202,5	8,7	3,6	7,9	79,3	46,6	7,3	0,24	81,8	8,4	0,81
	R^I M	25,5	6,4	10,7	1,3	0,39	0,81	214,1	258,1	19,3	235,4	18,6	0,65	216,8	12,1	3,6	7,5	76,8	45,6	7,2	0,25	83,9	8,1	0,82
	R^{II} 1	28	6,5	8,4	0,9	0,41	0,84	192,6	196,2	11,7	164,1	11,3	0,4	152,8	10,7	4,8	10,0	74,5	51,1	5,7	0,20	77,8	7,1	0,98
	R^{II} 2	23	6,3	6,0	0,8	0,20	0,51	188,5	227,5	9,0	207,6	8,4	0,6	199,2	13,3	3,3	8,5	73,9	28,9	3,6	0,26	87,5	4,3	0,85
	R^{II} M	25,5	6,4	7,2	0,85	0,3	0,67	190,5	211,8	10,3	185,8	9,8	0,5	176,0	11,8	4,1	9,3	74,8	40,0	4,6	0,23	82,6	5,7	0,89
	R^{III} 1	22,5	6,5	10,2	1,1	0,15	1,6	270,6	337,5	17,4	281,2	16,8	0,2	264,4	10,7	1,4	15,6	72,3	36,2	4,9	0,05	78,3	6,2	0,8
	R^{III} 2	20	6,5	10,7	1,2	0,12	0,99	220,9	350,0	16,8	316,0	15,0	1,8	301,0	11,2	1,1	9,2	78,5	33,8	4,2	0,51	86,0	5,3	0,62
	R^{III} 3	22,5	6,6	12,0	1,2	0,10	1,4	244,1	342,0	16,8	279,0	16,2	0,6	262,8	9,1	0,83	11,6	78,4	43,0	4,7	0,18	76,8	6,0	0,71
	R^{III} M	21,6	6,5	10,9	1,1	0,12	1,33	244,9	343,1	17,0	292,0	16,0	1,0	276,0	10,1	1,1	12,2	76,6	37,6	4,7	0,30	80,4	5,8	0,71
	R^{IV} 1	20	6,5	6,0	0,9	0,07	0,91	210,1	356	16,4	322,0	15,6	0,8	306,4	15,0	1,1	15,1	68,8	18,6	4,3	0,22	86,0	5,0	0,59
	R^{IV} 2	20,5	6,6	11,6	0,8	0,11	1,4	210,1	346,5	16,4	321,8	14,1	2,2	307,7	6,8	0,94	12,0	70,2	36,0	4,0	0,64	88,8	5,0	0,60
	R^{IV} 3	19	6,5	12,1	1,2	1,12	1,4	180,8	288,9	14,8	247,0	13,1	1,7	233,9	9,9	0,99	11,5	67,6	48,9	4,5	0,59	81,5	5,9	0,63
	R^{IV} M	19,8	6,5	9,9	0,96	0,10	1,23	200,3	329,8	15,8	296,9	14,2	1,6	282,7	9,6	1,01	12,4	67,0	34,5	4,3	0,48	85,7	5,3	0,60